

医学部発生学(10) : 胎盤・羊水

1

医学系研究科附属創生応用医学研究センター
脳神経科学コアセンター
発生発達神経科学分野
大隅典子



Center for
Neuroscience,
ART



TOHOKU
UNIVERSITY

講義予定



- 7/10(10) : 第6章 (胎盤・羊水)
- 7/10(11) : 第7章 (皮膚・皮膚付属器)
- 7/10(12) : 特別講義「先天異常」 (安田先生)
- 7/18(13) : 第8・18章 (筋・骨格・体肢)
- 7/18(14) : 第12章 (心臓) (小椋先生)
- 7/18(15) : 第13章 (脈管系) (小椋先生)
- 7/20(16) : 第14章 (消化管)
- 7/20(17) : 第17章 (視覚聴覚器)
- 7/20(18) : 第16章 (顎顔面頸部)

発生の基本原理：誘導

- 組織同士が作用しあう
- 種々の分子シグナル系が働く
 - Wntシグナル
 - Hedgehogシグナル
 - Tgf β シグナル (Bmp含む)
 - チロシンキナーゼシグナル (Fgf等)
 - Notchシグナル
 - インテグリンシグナル
 - レチノイン酸シグナル
- 分泌因子、転写制御因子、細胞膜因子

発生学とノーベル賞

4

発見！
器官をつくる
「巧妙なしくみ」

イモリ・アフリカツメガエル
Urosalpinx vulgaris, Triturus cristatus / Xenopus Laevis



Hans Spemann
1935年ノーベル賞

発見！
からだの形づくりの
「設計図」

キイロショウジョウバエ
Drosophila melanogaster



Edward B. Lewis Christiane Nüsslein-Volhard Eric F. Wieschaus

1995年ノーベル賞

発見！
形づくりで
「なくなる細胞」

線虫
Caenorhabditis elegans



Sydney Brenner H. Robert Horvitz John E. Sulston

2002年ノーベル賞

発見！
「遺伝子改変マウス」
をつくる

ES細胞の発見とそれを使った
遺伝子ターゲティング技術の確立



Mario R. Capecchi Oliver Smithies Sir Martin J. Evans

2007年ノーベル賞

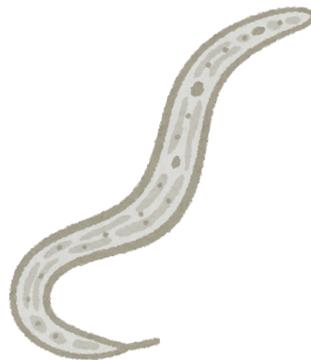
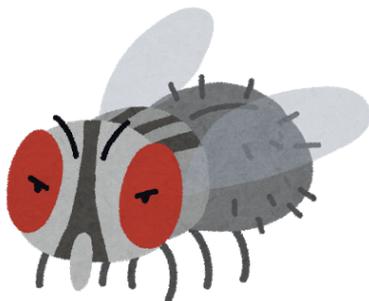
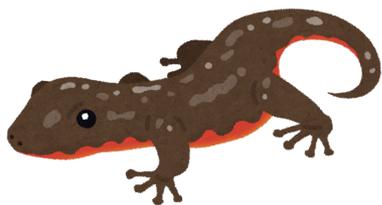
発見！
発生の時間を巻き戻せ

成熟細胞を発生のはじめに帰れる
多能性細胞へ戻すことができることを発見



Sir John B. Gurdon 山中 伸弥

2012年ノーベル賞



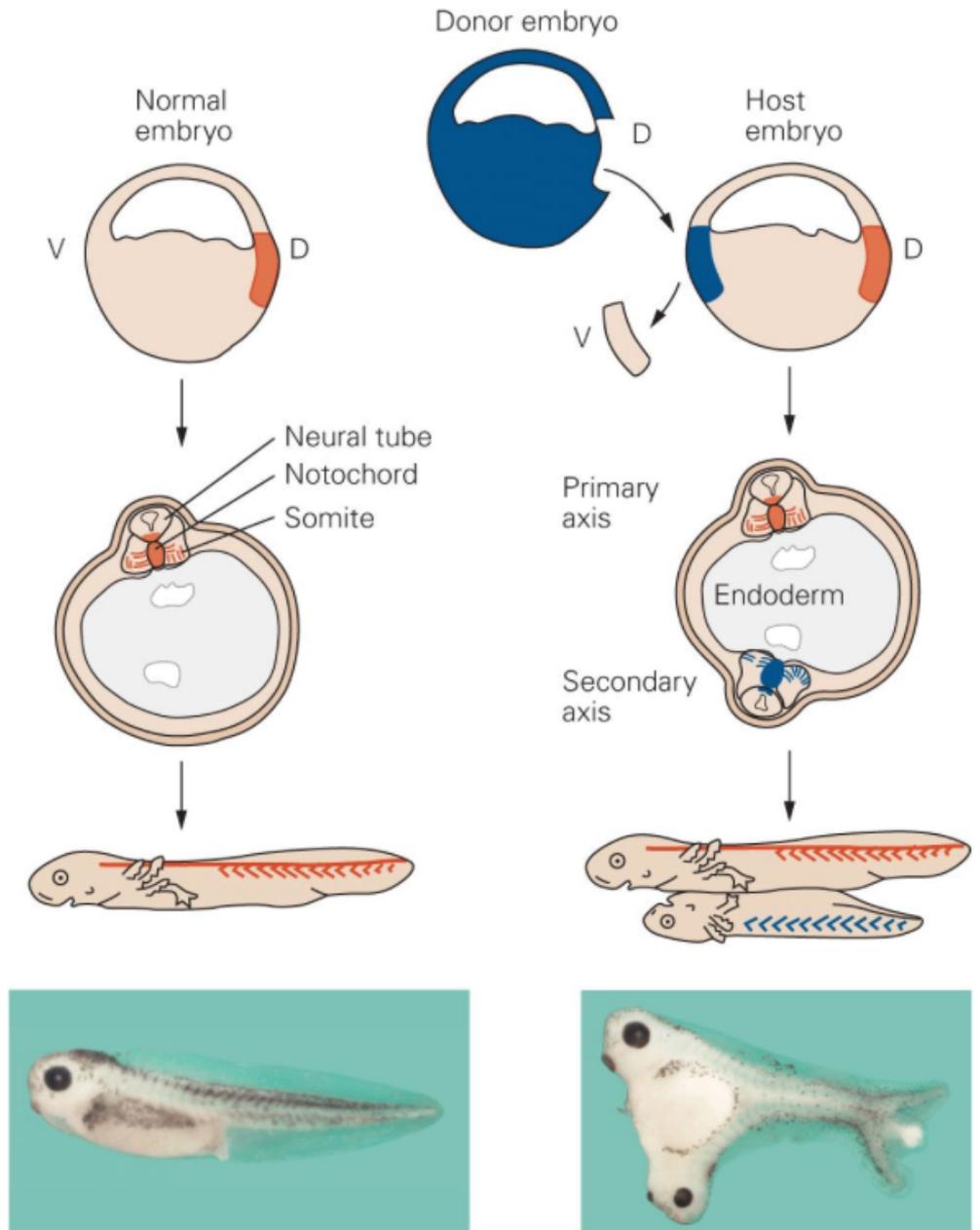
シュペーマンの胚誘導



Hans Spemann



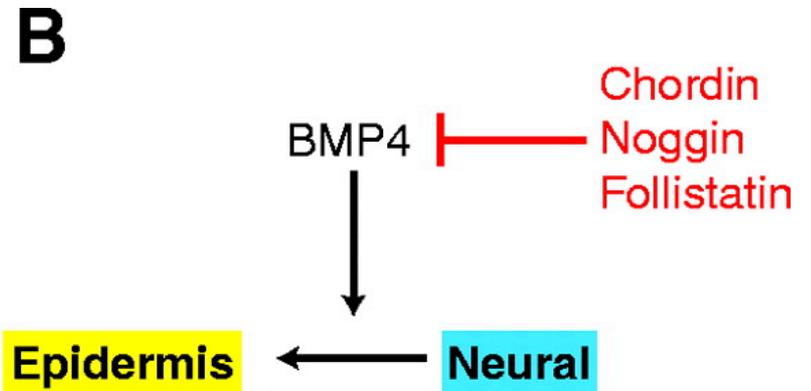
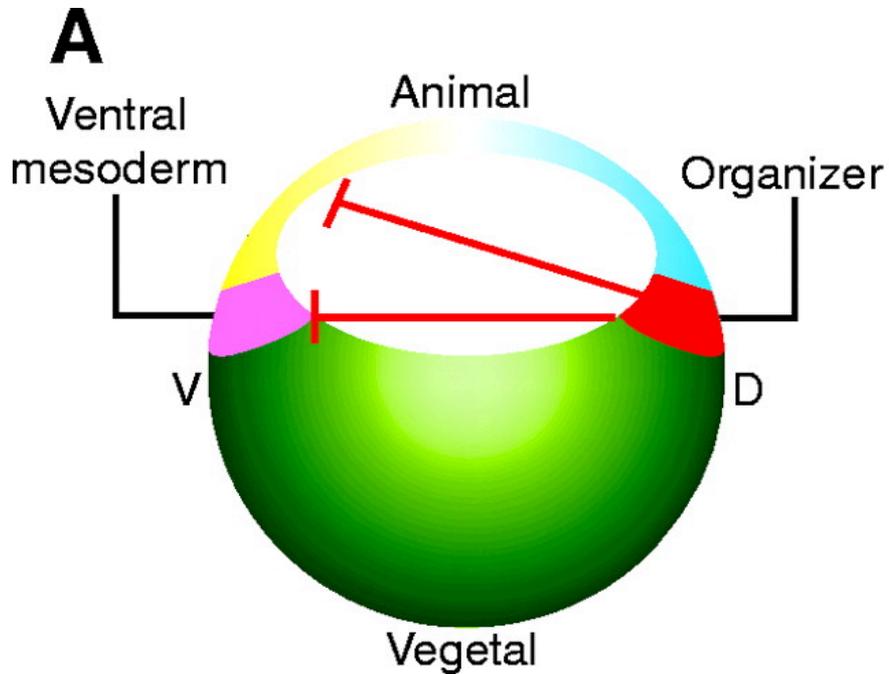
Hilde Mangold



カンデル神経科学より

神経誘導の分子的実体

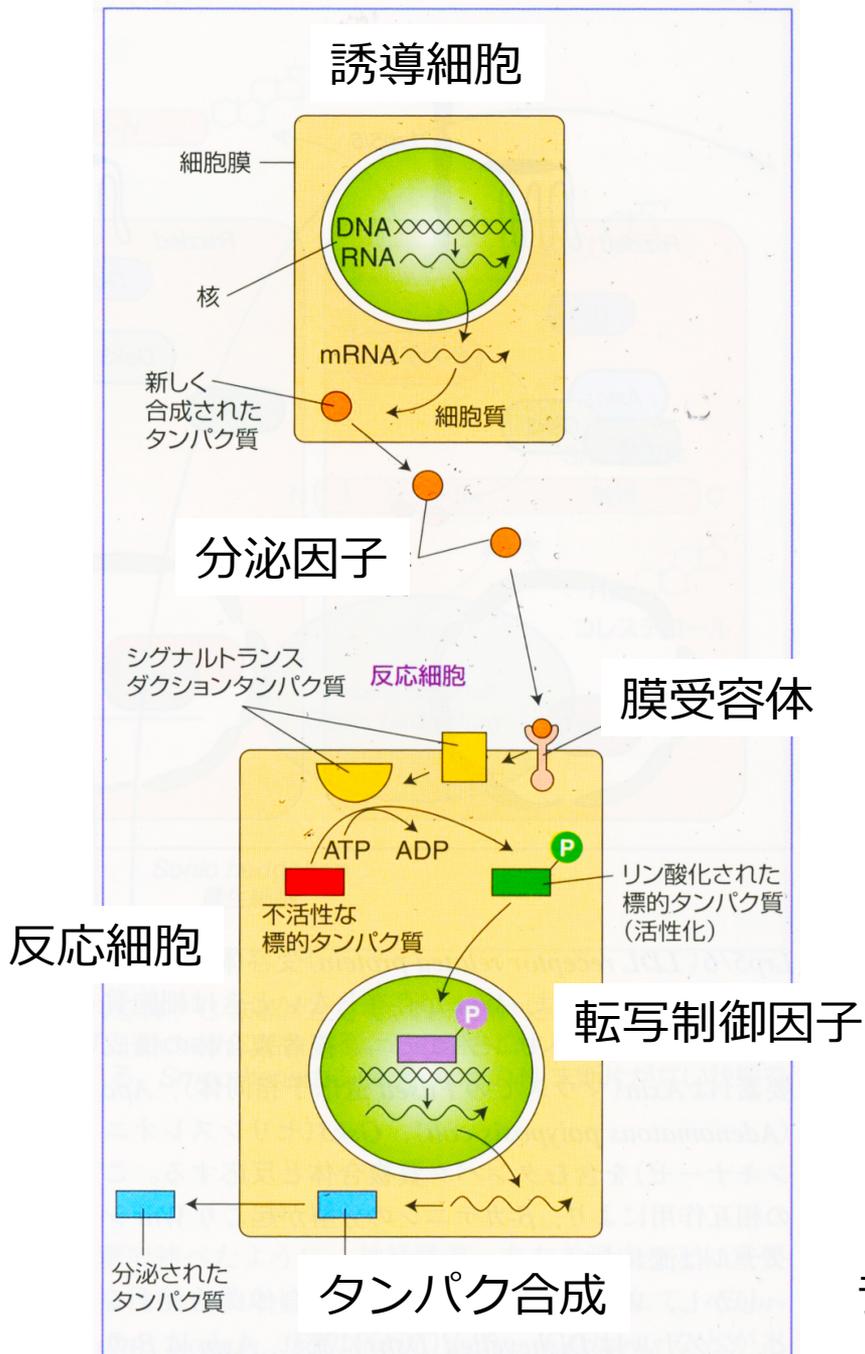
6



神経細胞デフォルト説

シグナル誘導の カスケード

7



誘導細胞によるタンパク質の分泌

↓

分泌因子が反応細胞の膜受容体に結合

↓

反応細胞内でシグナル経路が活性化

↓

核内での転写制御

↓

新たなタンパク質の合成

発生に学ぶ！

8

- 細胞増殖・分化、形態形成・器官形成の理解

例) 脊髄の発生





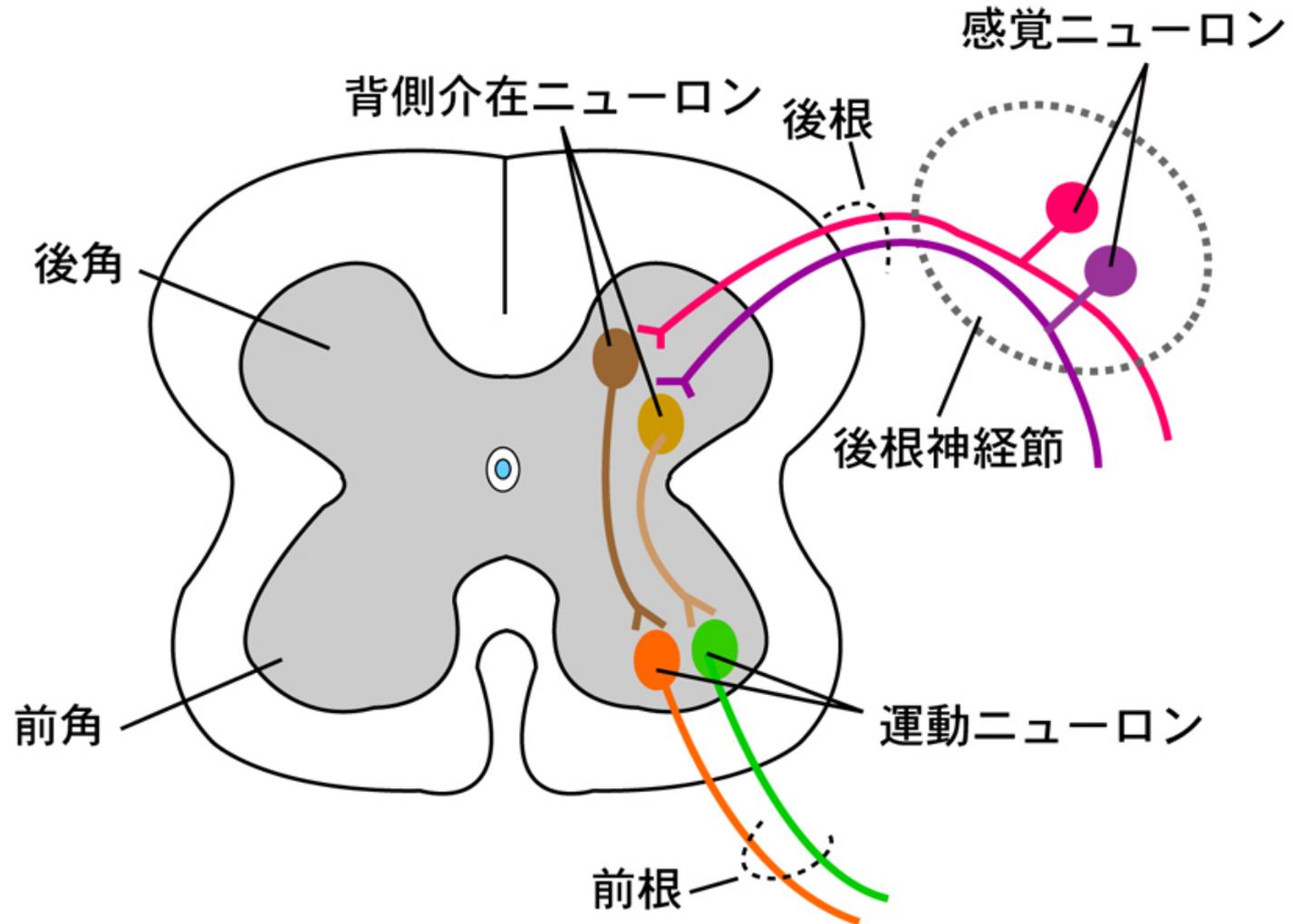
<https://jp.pinterest.com/pin/462956036666520649/>

<http://www.businessinsider.com/an-eye-tracking-interface-helps-als-patients-use-computers-2015-9>



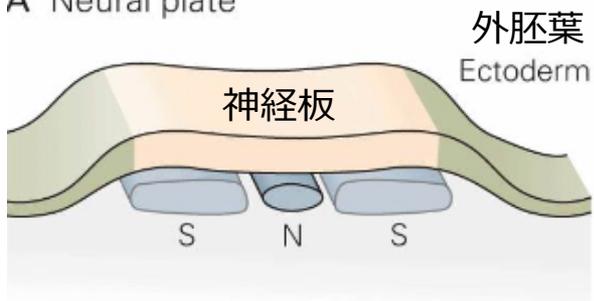
脊髄の神経

10

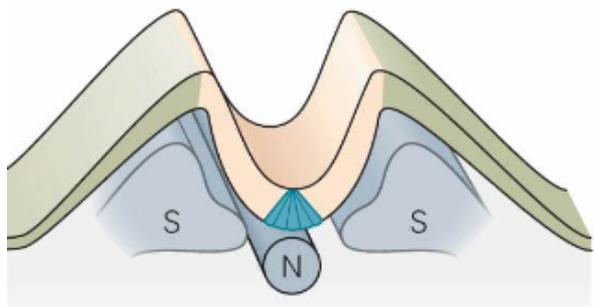


脊髄の神経発生

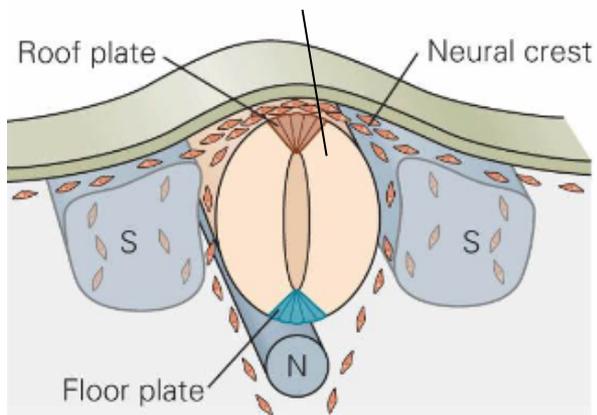
A Neural plate



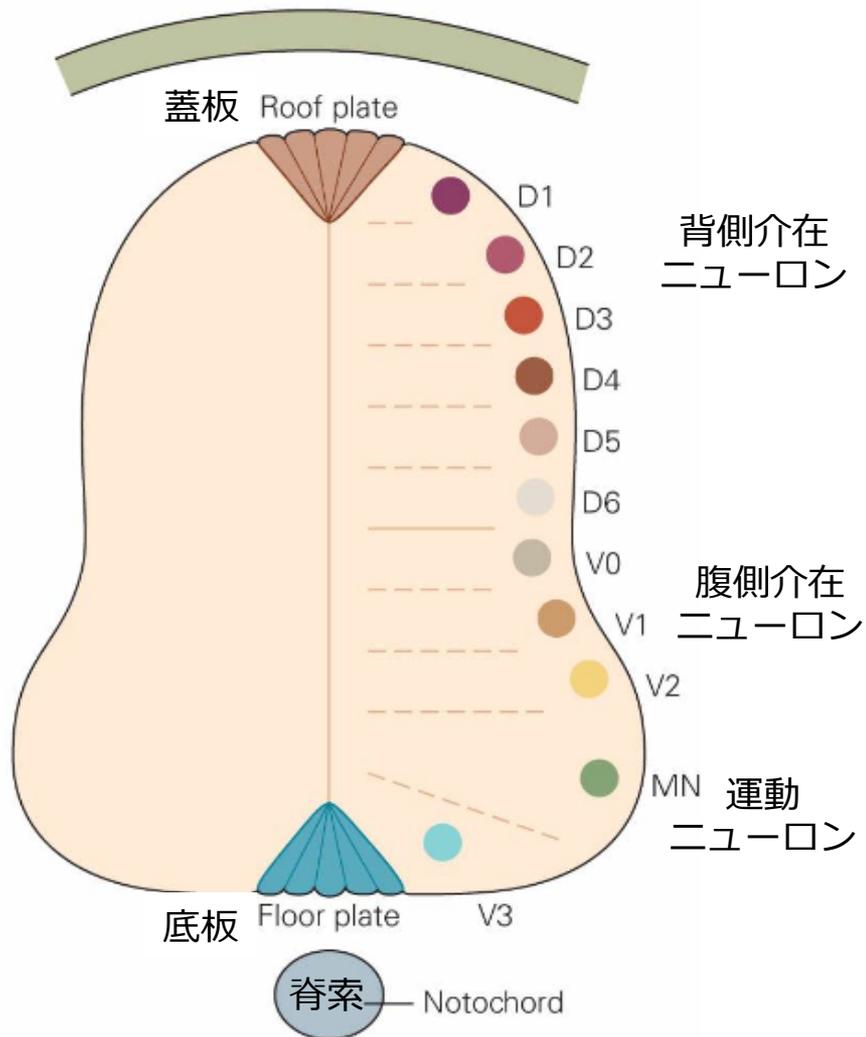
B Neural fold



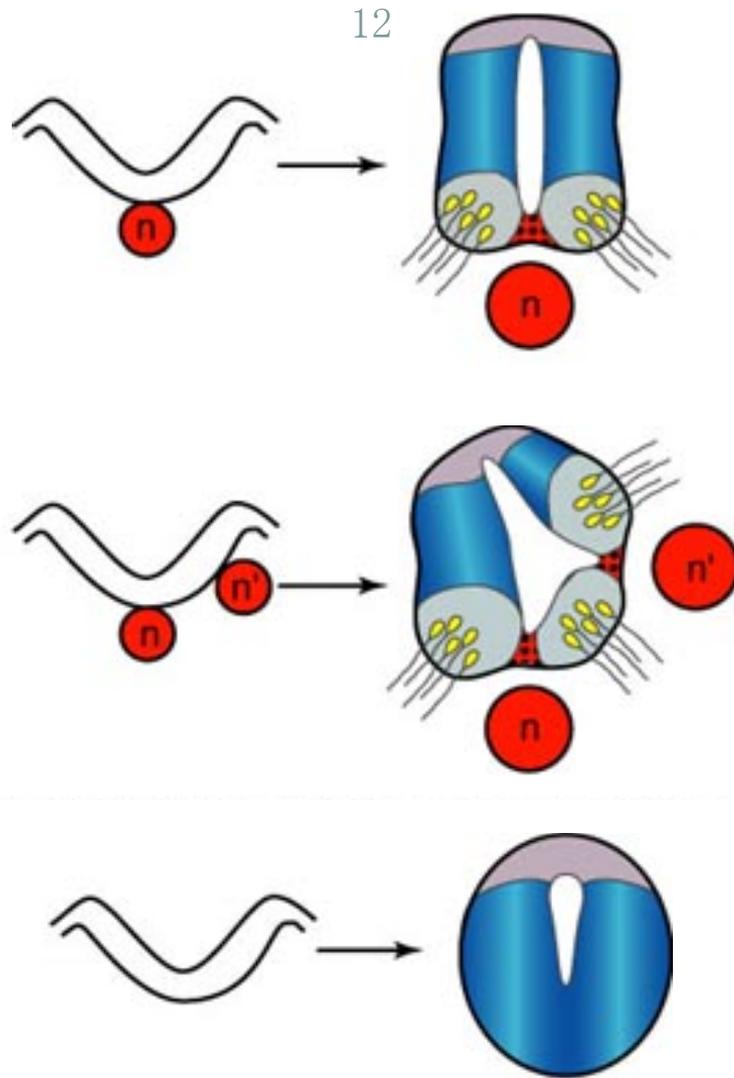
C Neural tube 神経管



D Embryonic spinal cord



ニワトリ胚を用いた古典的な実験



運動ニューロンの誘導因子？

13



SHHの変異による症状

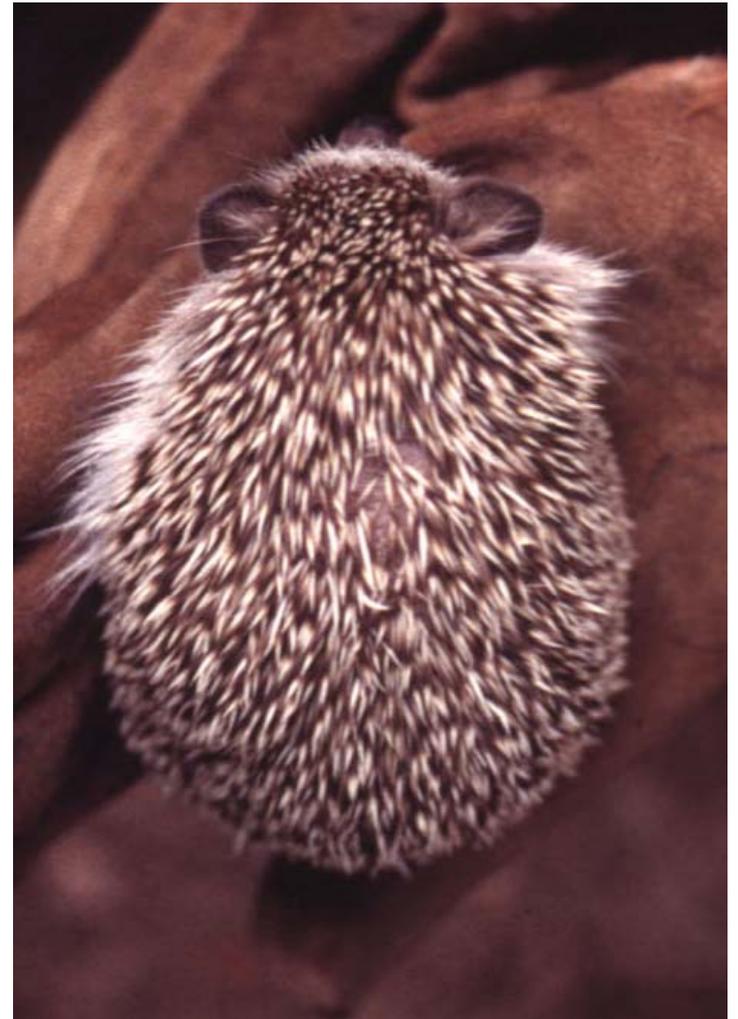
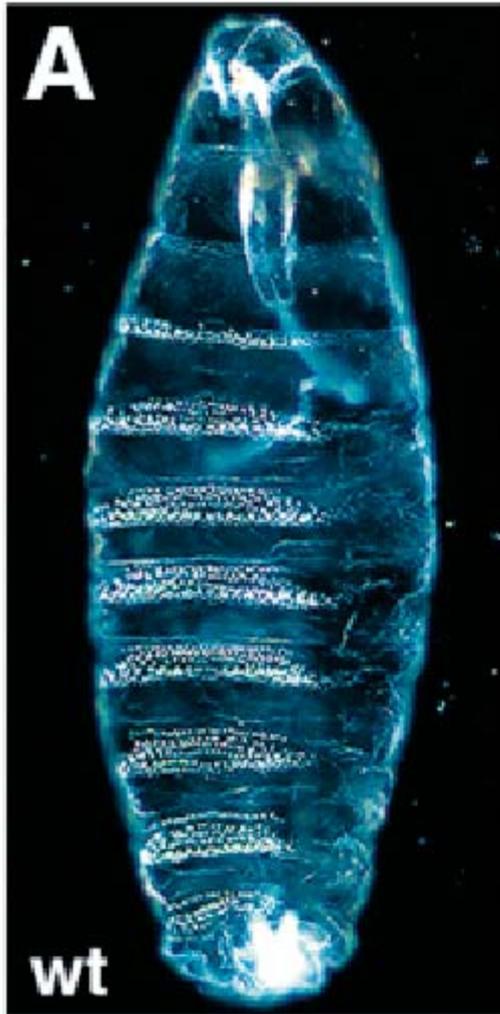


A: 両側性の口唇裂と全前脳胞症を疑わせる顔貌
B: 多指症

ショウジョウバエの*Hedgehog*変異

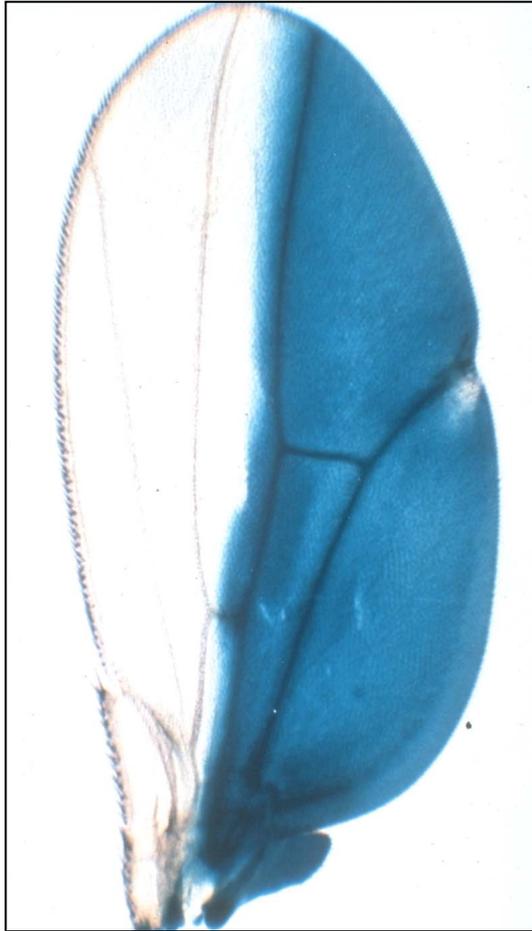
15

hedgehog

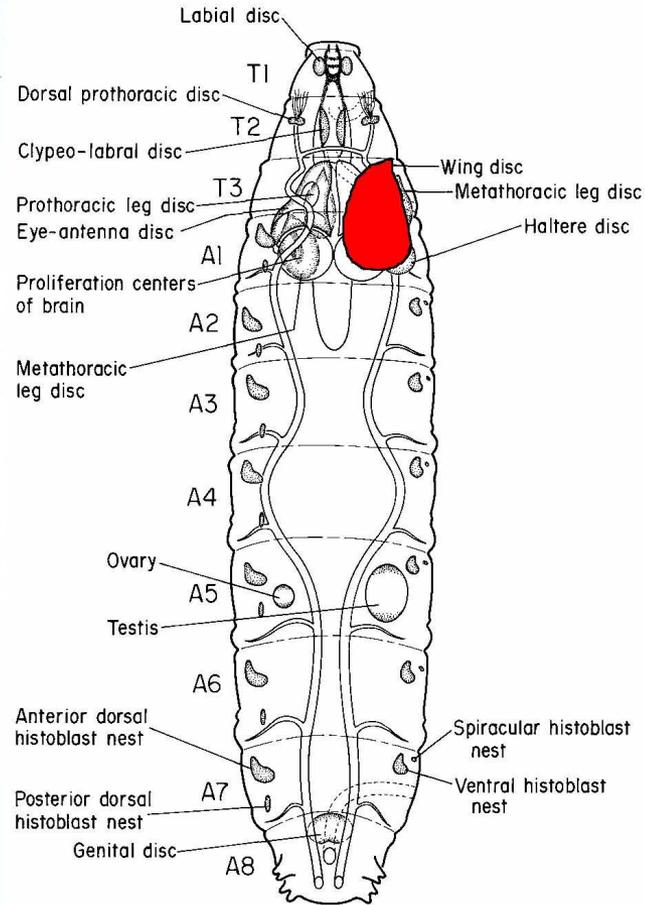


ショウジョウバエのHh遺伝子の発現

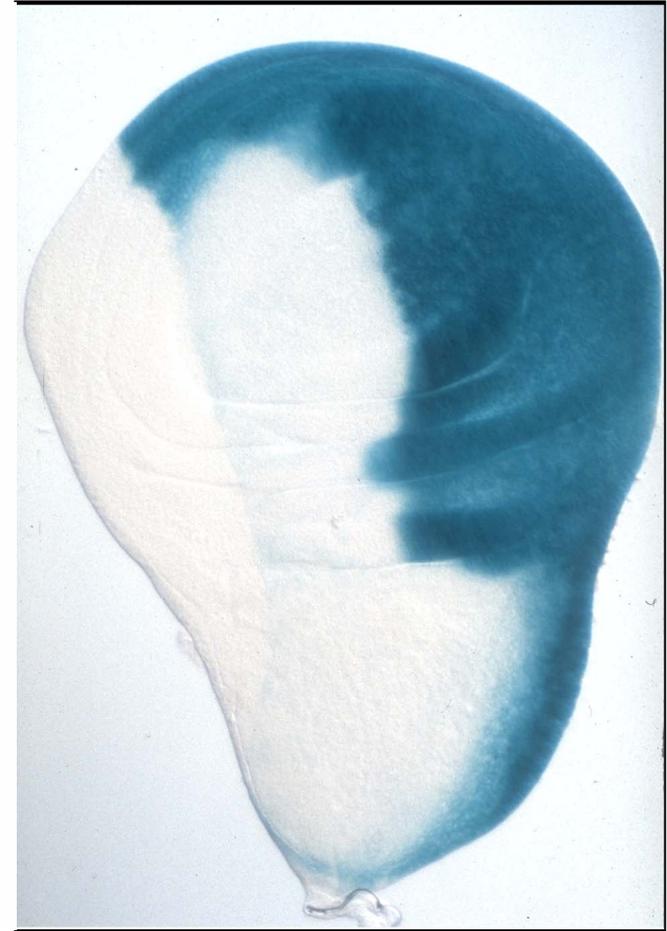
成虫の翅のHh発現



16
蛹の成虫原基



成虫原基のHh



重要な遺伝子は保存されている！

17



ショウジョウバエhedgehogの
相同遺伝子探索

Sonic the hedgehog©

Sonic Hedgehog (Shh) シグナルの「濃度勾配」

18

ニワトリ胚脊髄部神経管

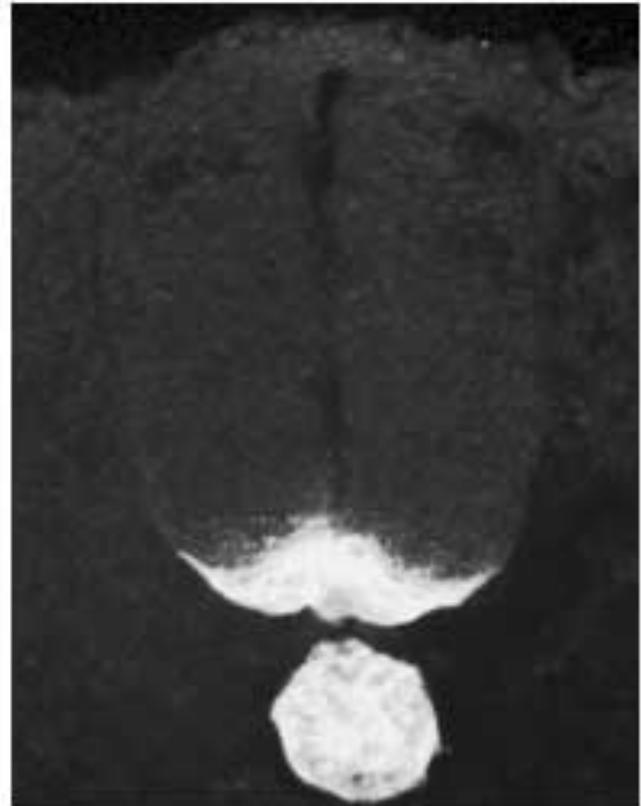
a *Shh* RNA



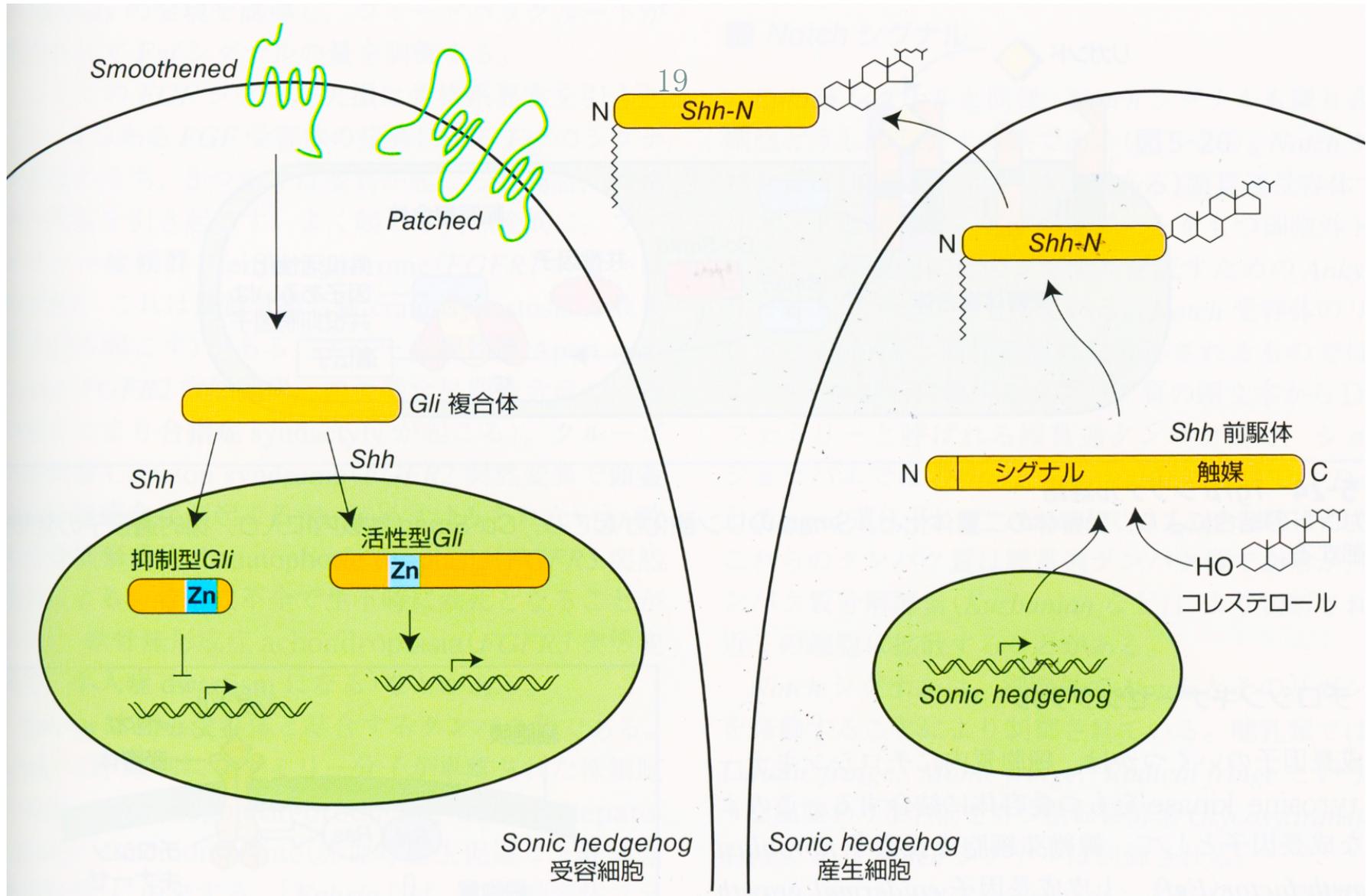
底板
Floor plate

脊索
Notochord

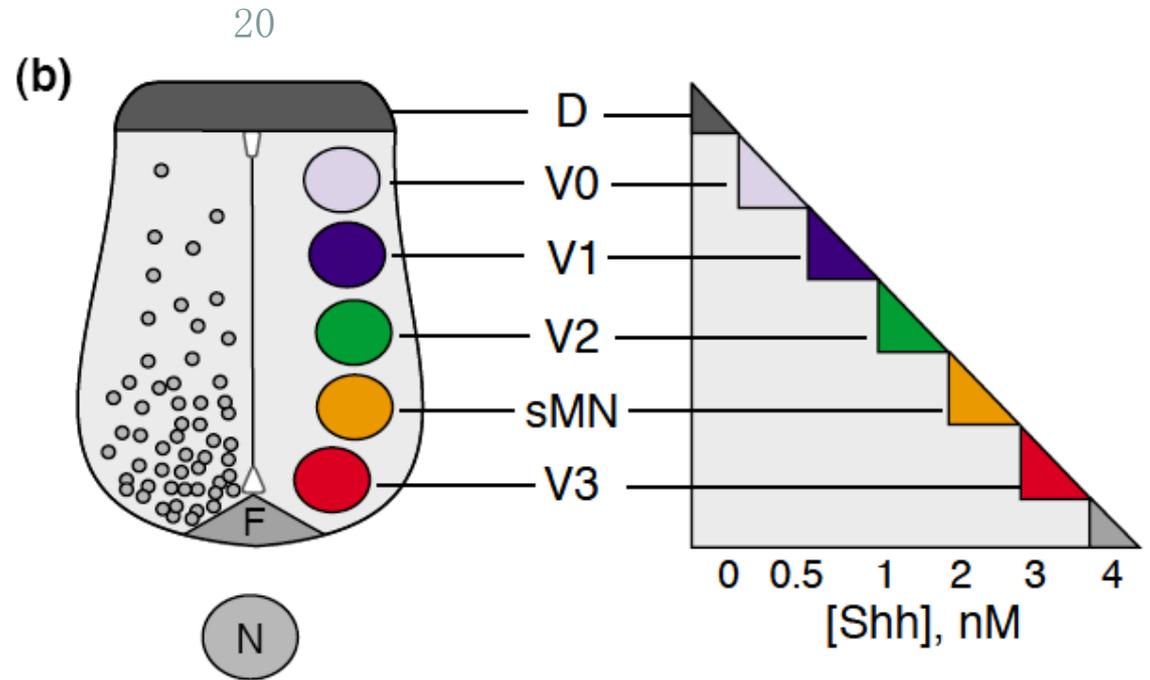
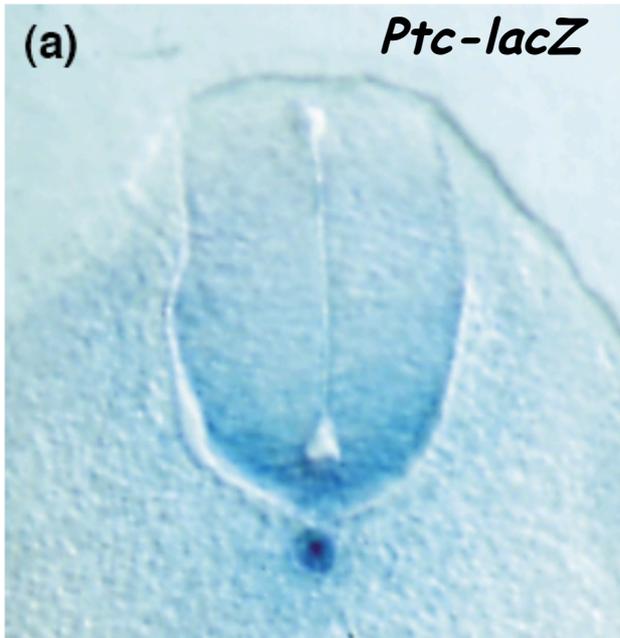
b *Shh* protein



Sonic Hedgehog (Shh) シグナル経路



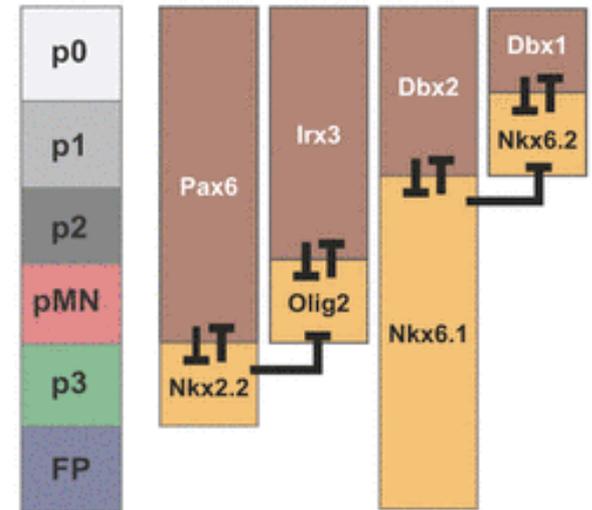
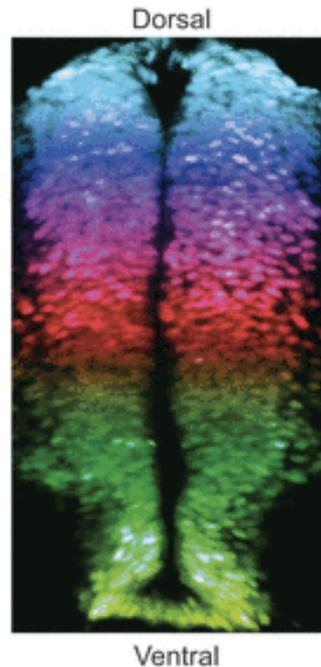
神経管腹側のパターン化



Ho & Scott, Curr Opin Neurobiol, 2002

SHH濃度勾配→転写制御因子の発現の組合せ

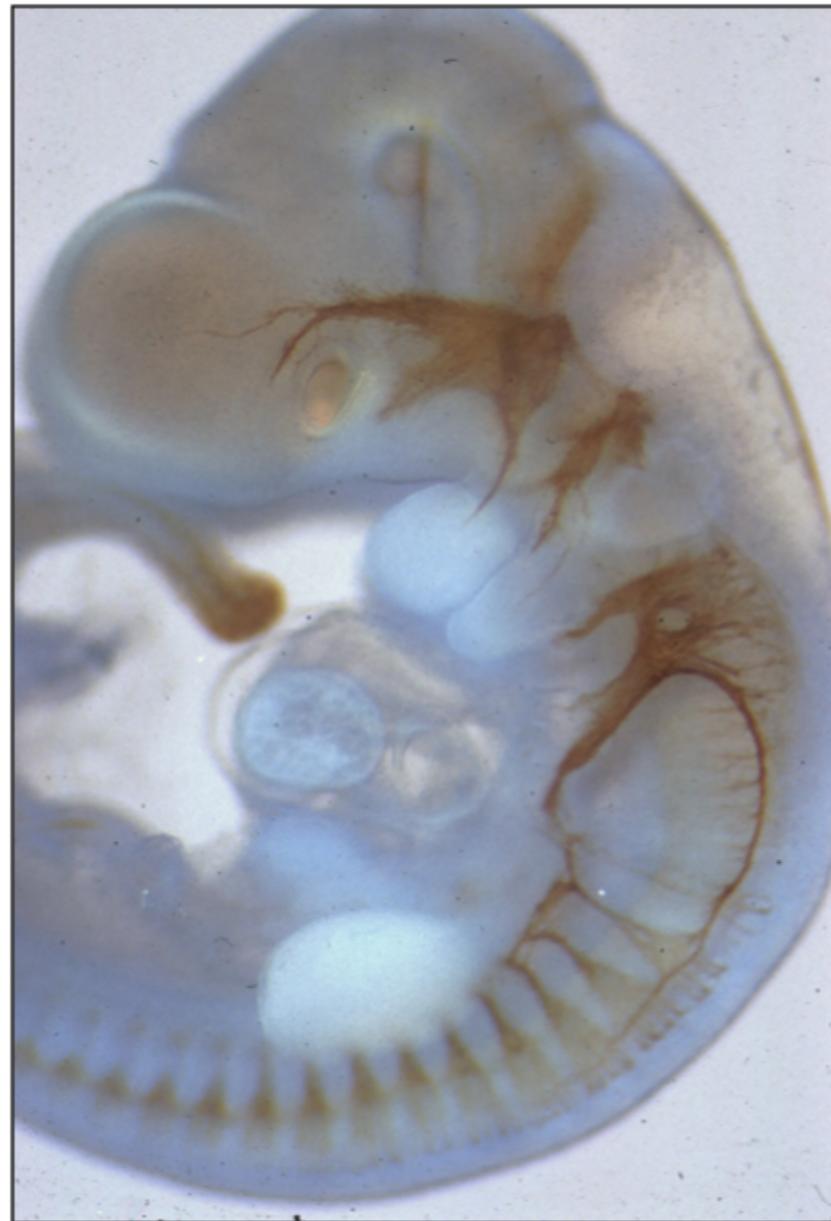
もしPax6転写因子が働かないとどうなるか？



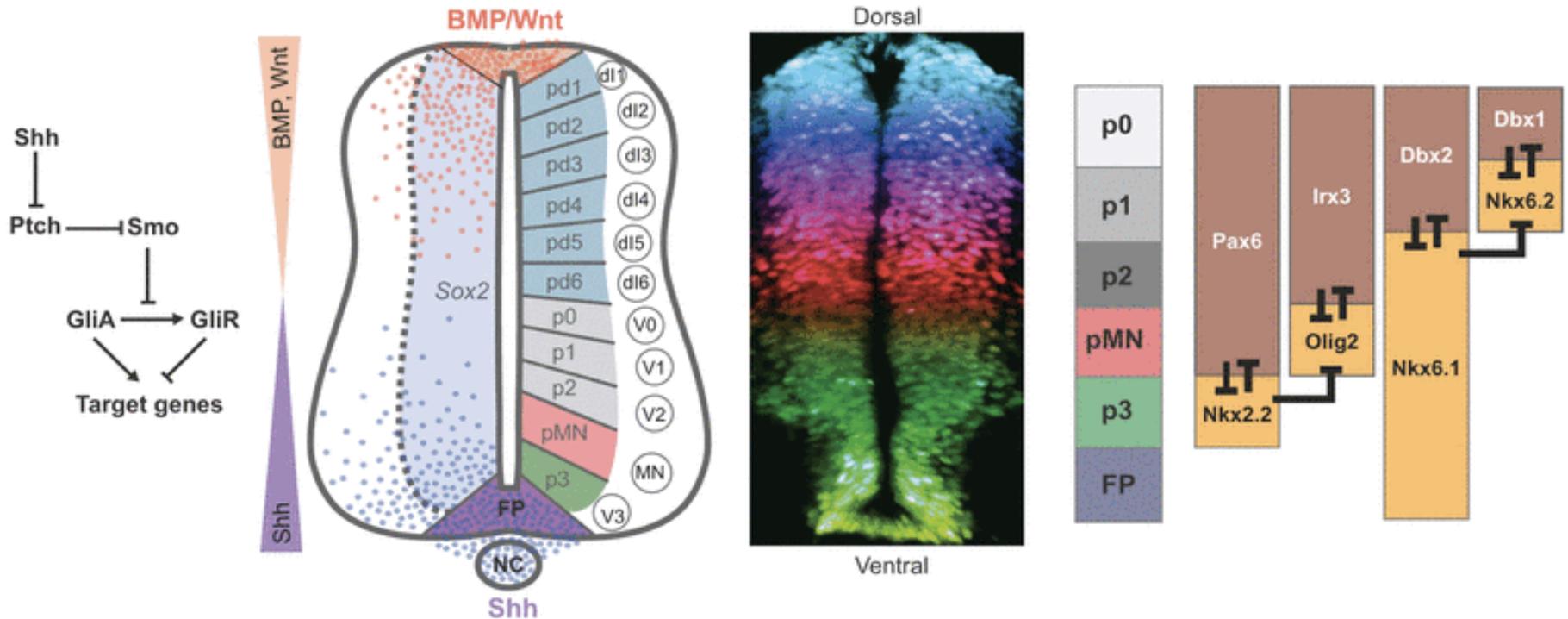
野生型ラット胚



*Pax6*変異ホモ接合ラット胚

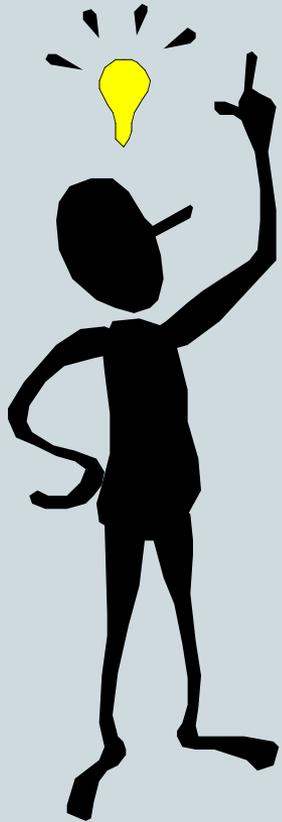


SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化



発生に学ぶ！

24



- 細胞増殖・分化、形態形成・器官形成
の理解
 - 再生医療

マウスES細胞から運動ニューロンを作る

Cell, Vol. 110, 385–397, August 9, 2002, Copyright ©2002 by Cell Press

Directed Differentiation of Embryonic Stem Cells into Motor Neurons

Hynek Wichterle,¹ Ivo Lieberam,¹
Jeffery A. Porter,² and Thomas M. Jessell^{1,3}

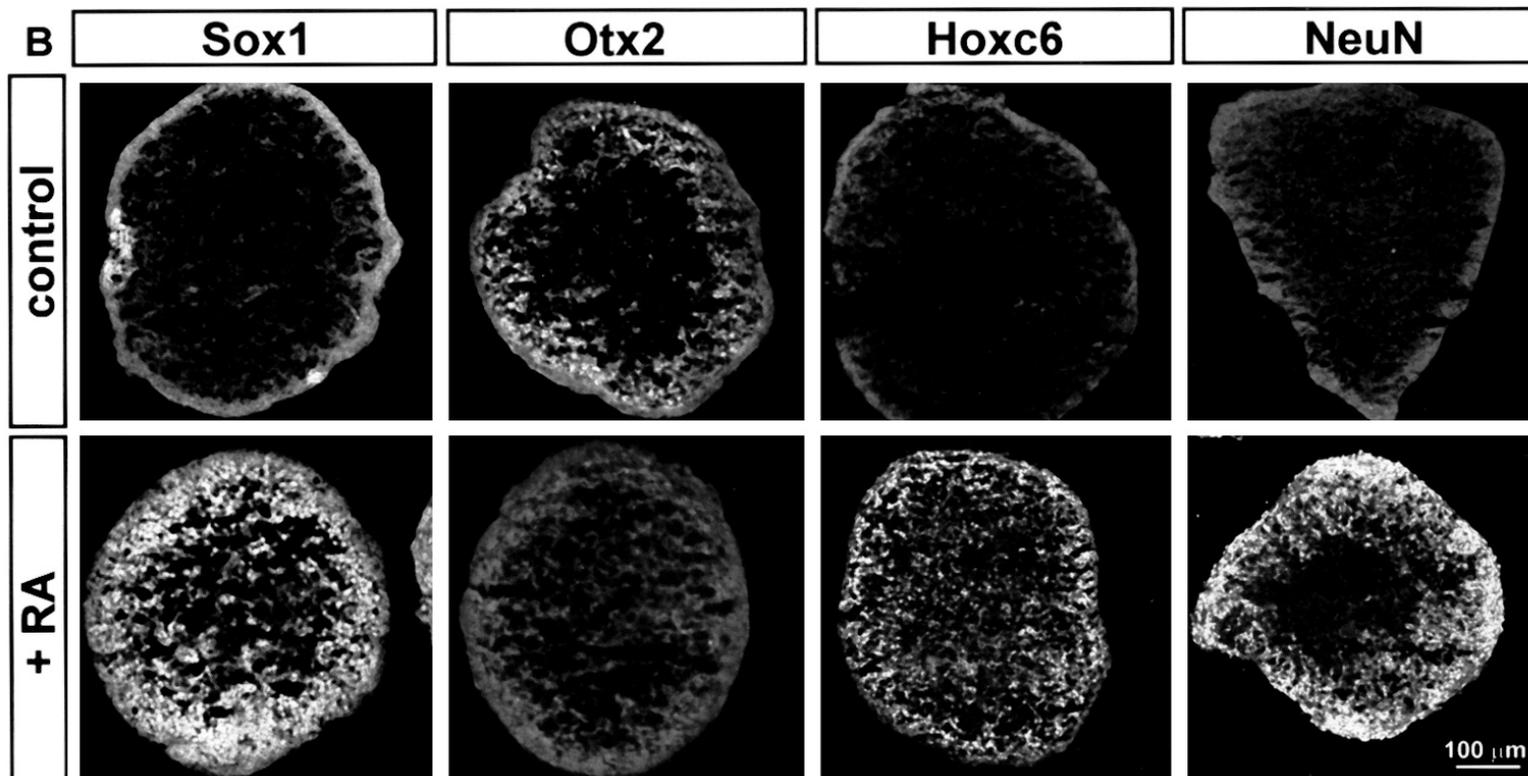
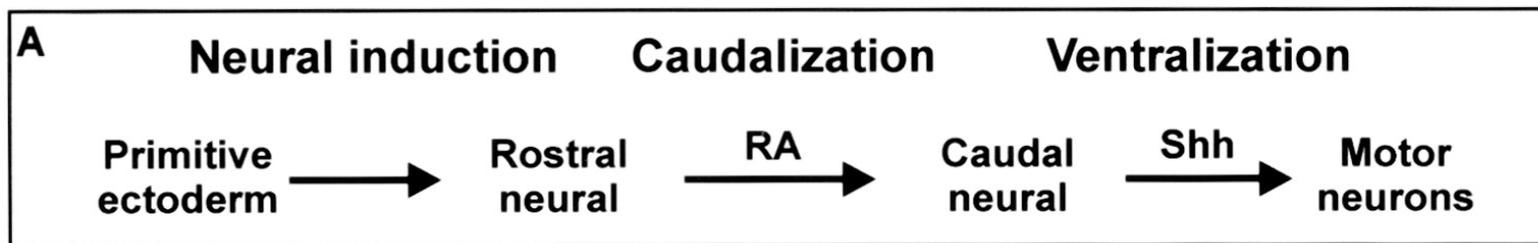
¹Howard Hughes Medical Institute
Department of Biochemistry and Molecular
Biophysics
Columbia University
New York, New York 10032

²Curis, Inc.
61 South Moulton Street
Cambridge, Massachusetts 02138

Summary

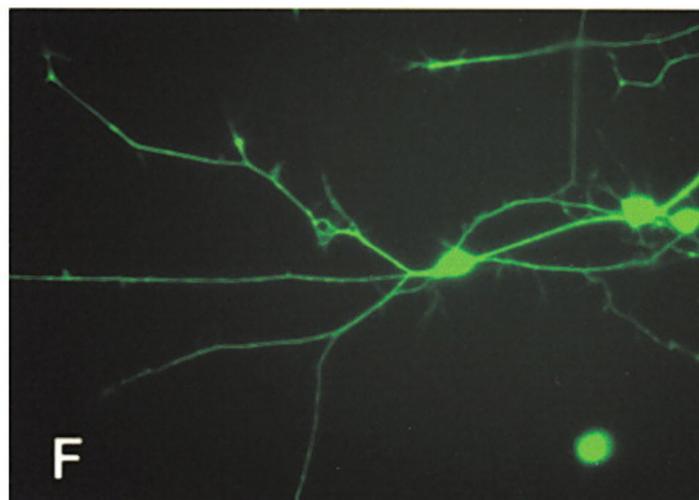
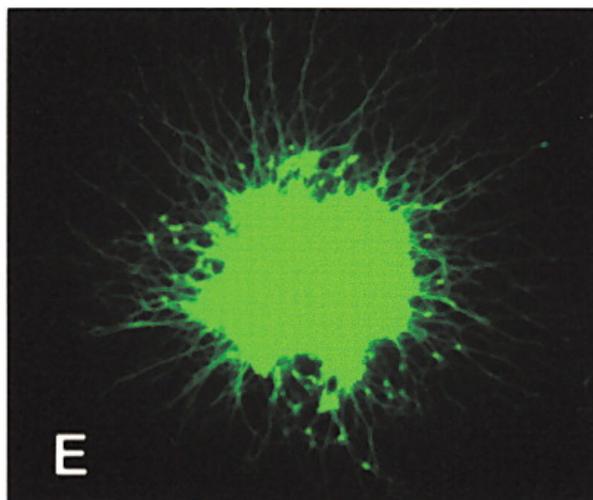
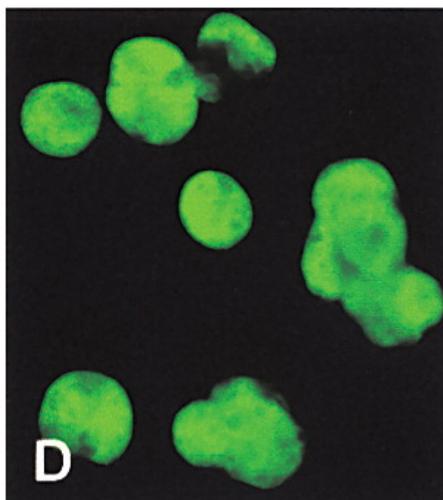
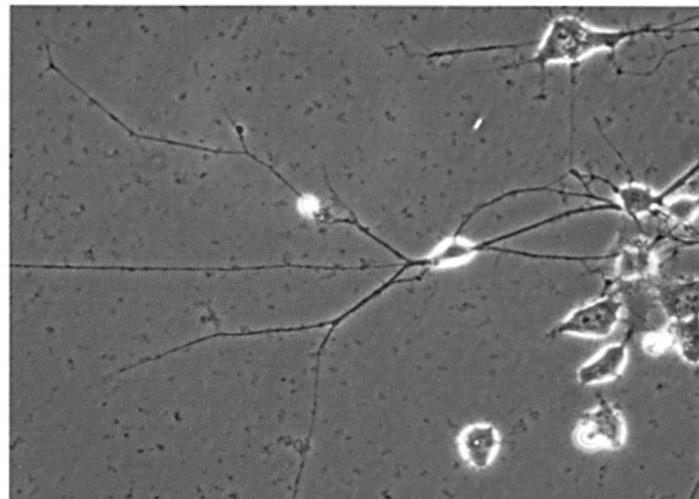
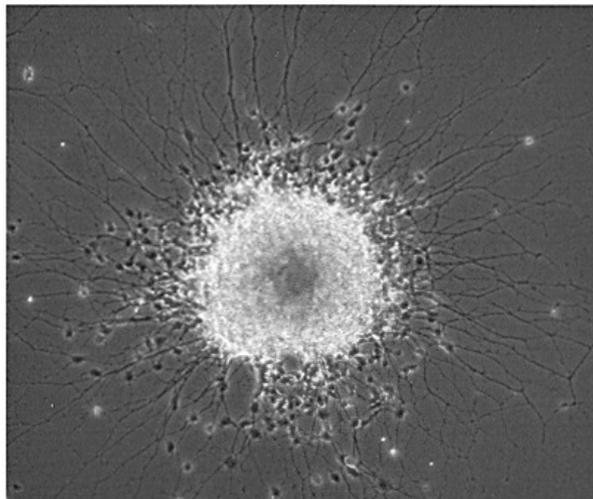
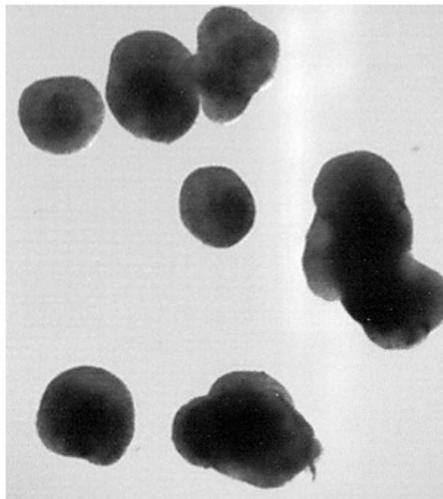
Inductive signals and transcription factors involved in motor neuron generation have been identified, raising the question of whether these developmental insights can be used to direct stem cells to a motor neuron fate. We show that developmentally relevant signaling factors can induce mouse embryonic stem (ES) cells to differentiate into spinal progenitor cells, and subsequently into motor neurons, through a pathway recapitulating that used in vivo. ES cell-derived motor neurons can populate the embryonic spinal cord, extend axons, and form synapses with target muscles. Thus, inductive signals involved in normal pathways of neurogenesis can direct ES cells to form specific classes of CNS neurons.

マウスES細胞から運動ニューロンを作る



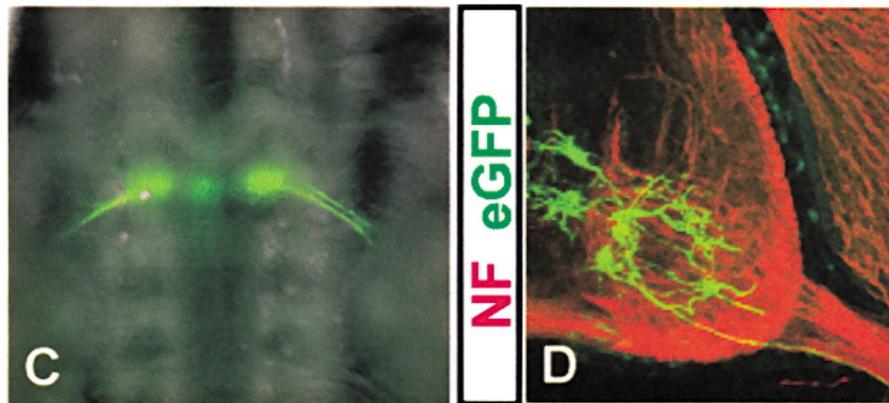
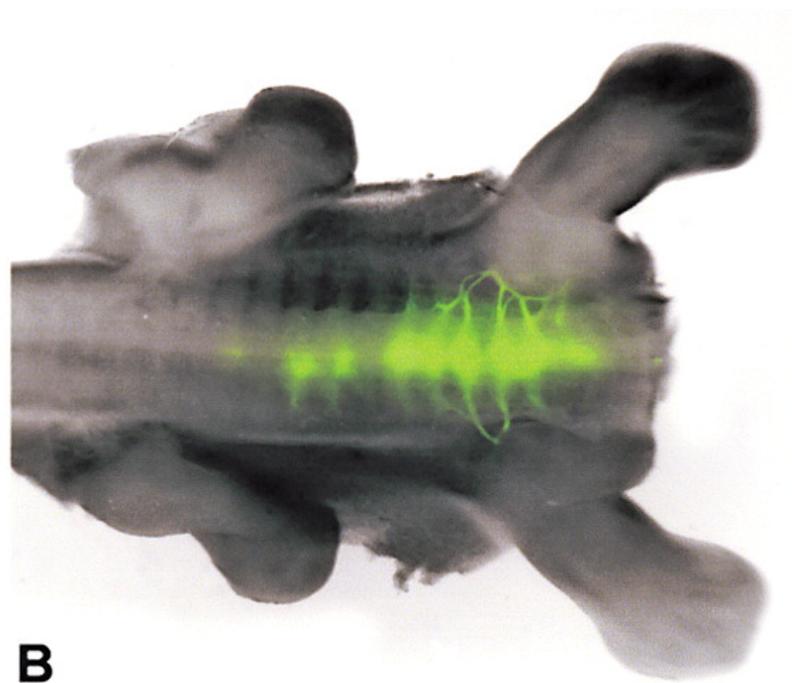
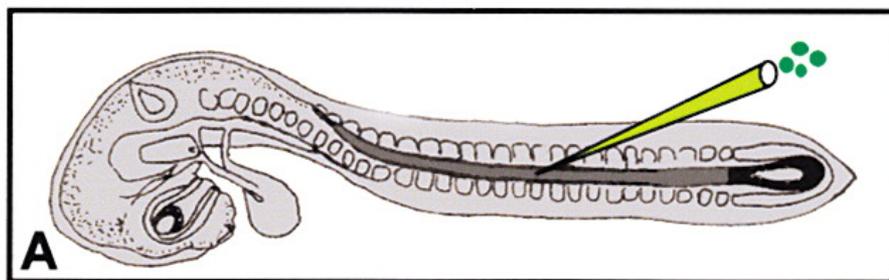
マウスES細胞から運動ニューロンを作る

27



マウスES細胞から運動ニューロンを作る

28



第6章のまとめ

29

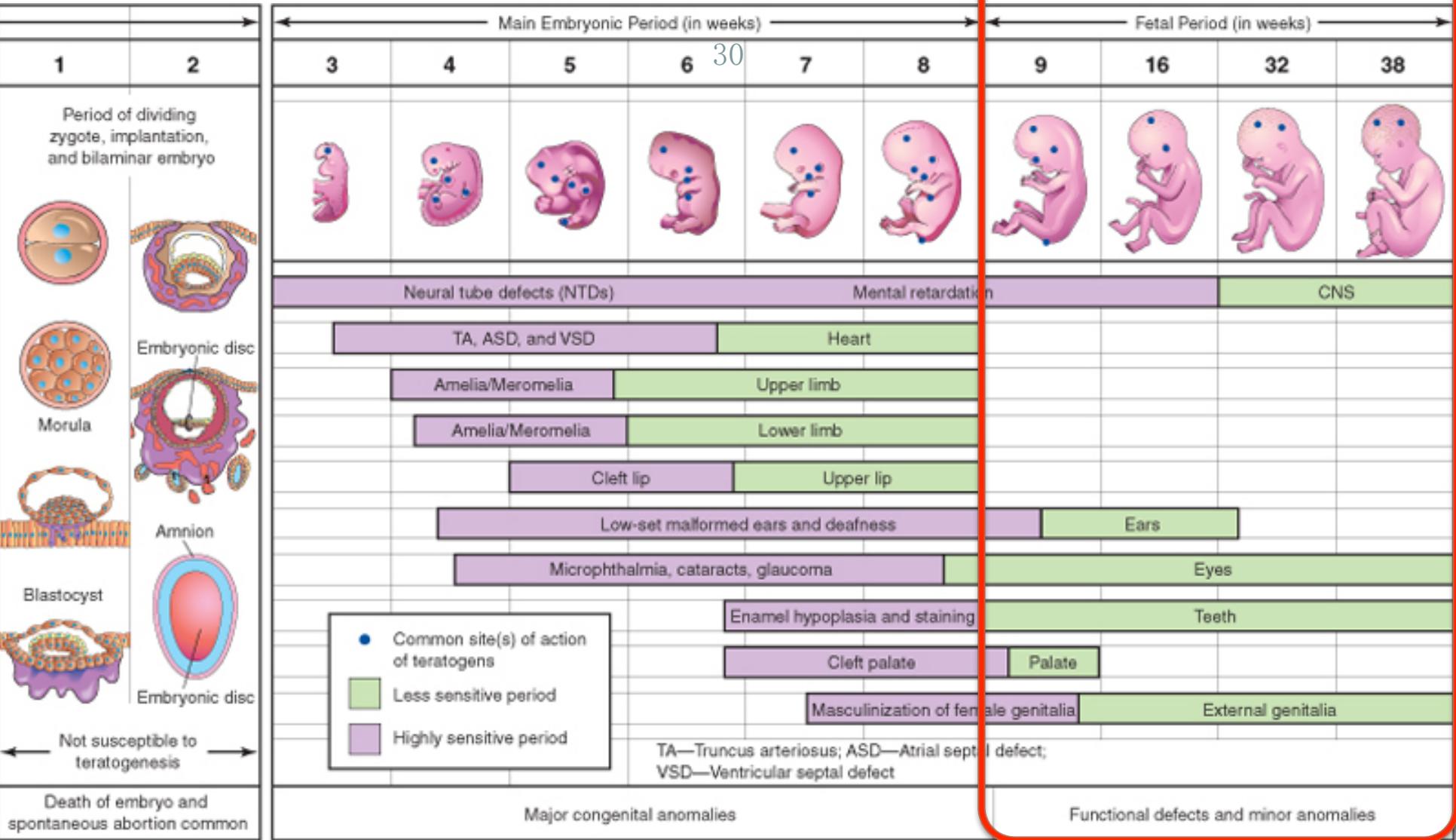
- 胎児期：9週以降
 - 第22週以前に生まれた胎児は生存できない
 - 第22週に生まれた児の生存率 = 15%
 - 第28週に生まれた児の生存率 = 90%
- 胎児の発生を支える胎盤
 - 絨毛villiの発達
 - 子宮内膜が脱落膜deciduaに
- 胎児と胎盤を繋ぐ臍帯 umbilical cord
- 胎児をとりまく羊水 amniotic fluid
- 出生前小児科学 prenatal pediatrics

注:ラーセン教科書では発生2週目から胚子期としている

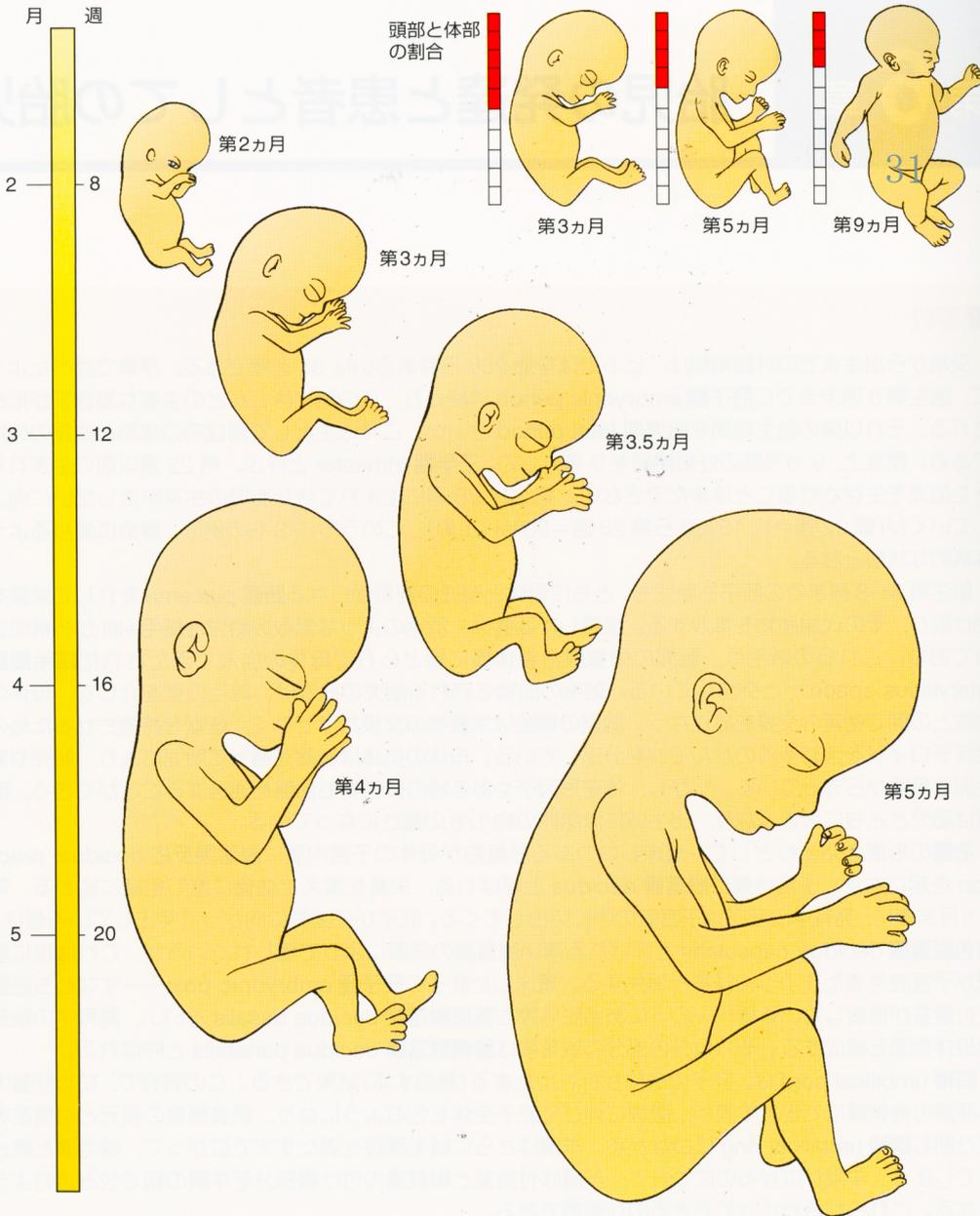
卵期

胚子期

胎児期



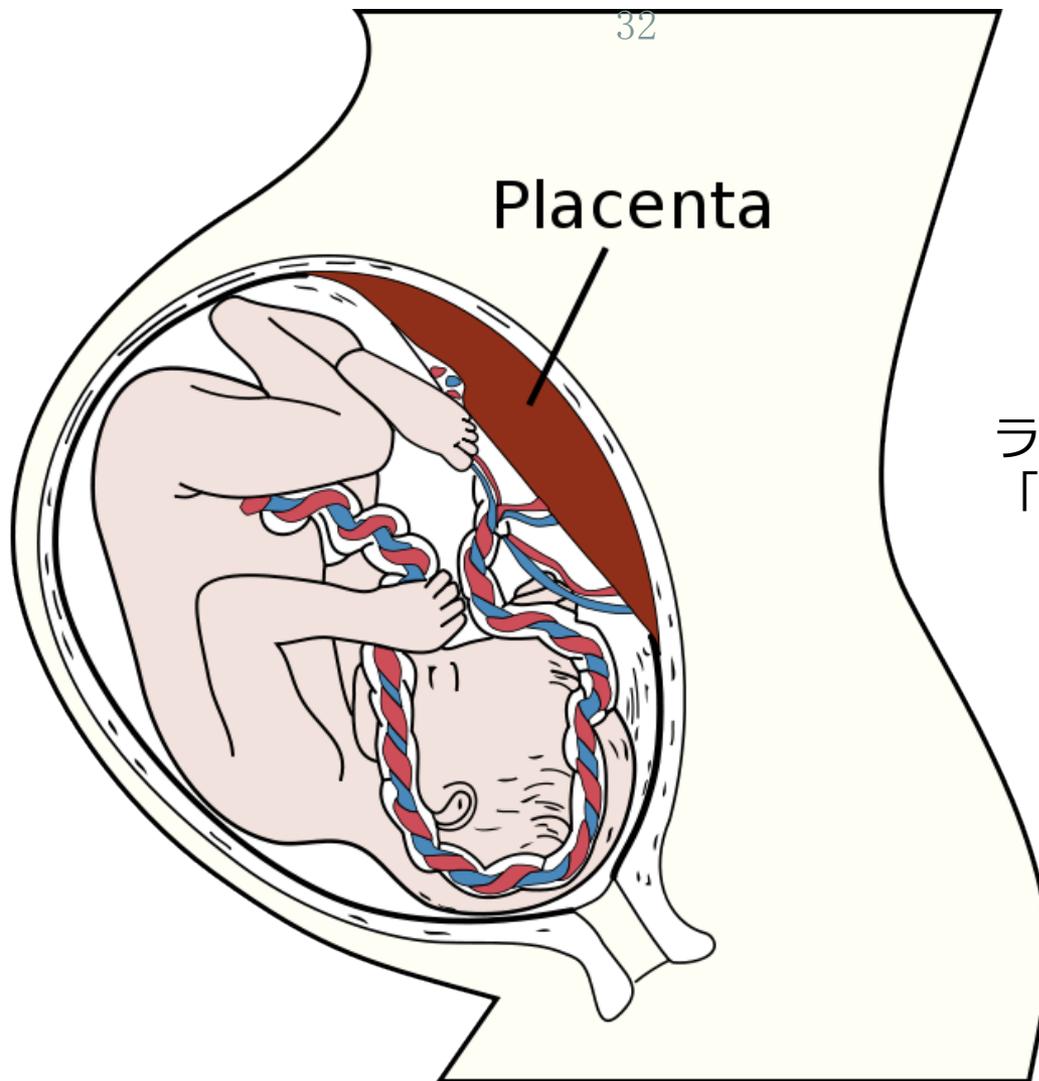
胎児の発達



ラーセン人体発生学 6章 Time Line

- 胎児期：9週以降
 - 第22週以前に生まれた胎児は生存できない
 - 第22週に生まれた児の生存率 = 15%
 - 第28週に生まれた児の生存率 = 90%
- 三半期 trimester
 - 3ヶ月：100 g
 - 6ヶ月：1000 g
 - 9ヶ月：3000 g
- 頭でっかち（二頭身）から三頭身くらいへ
 - 相似形に成長する訳ではない

胎盤 placenta



ラテン語 Placenta
「平たいケーキ」

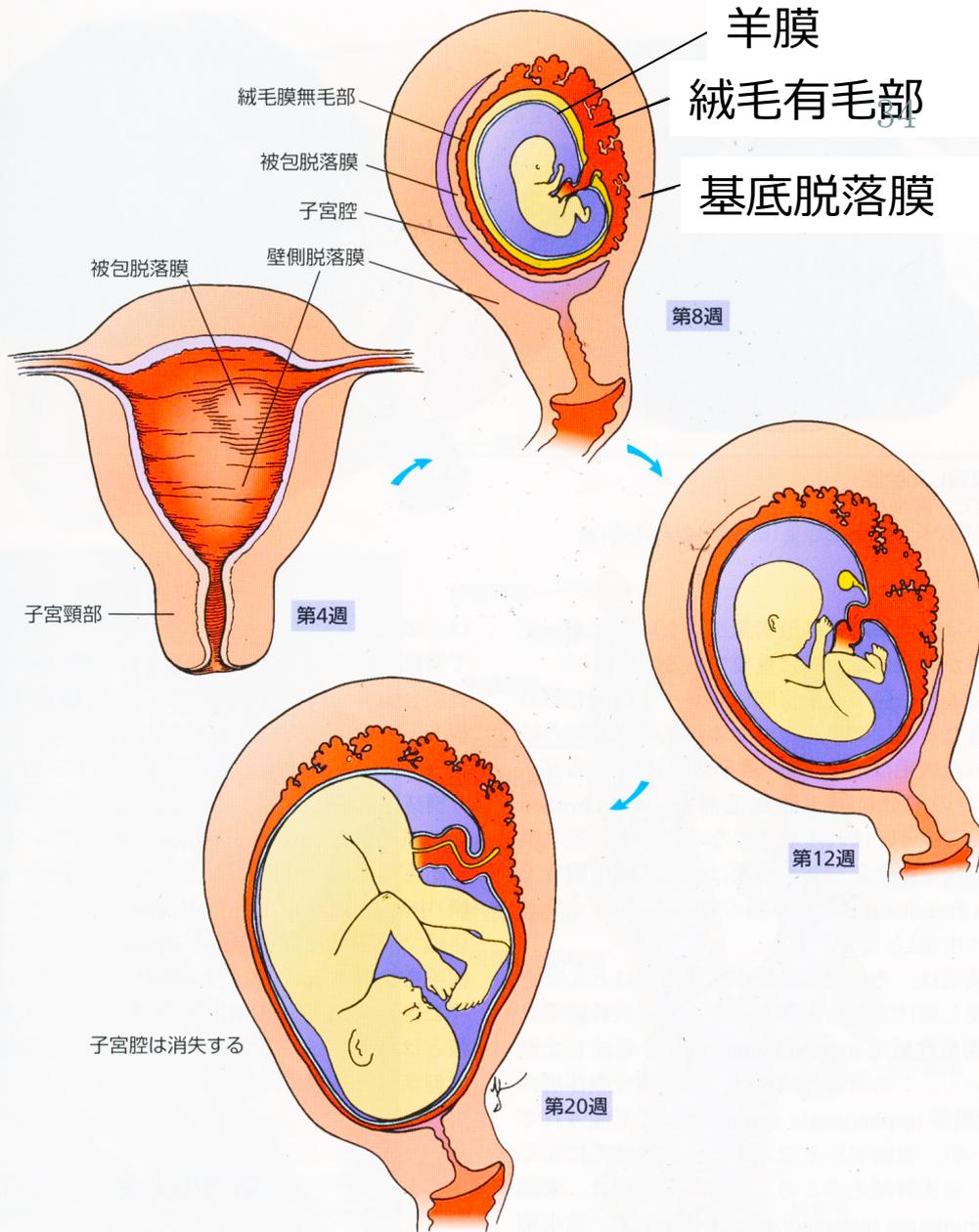
胎盤の由来？

33



- 母親由来？
- 胎児由来？

胎盤の由来

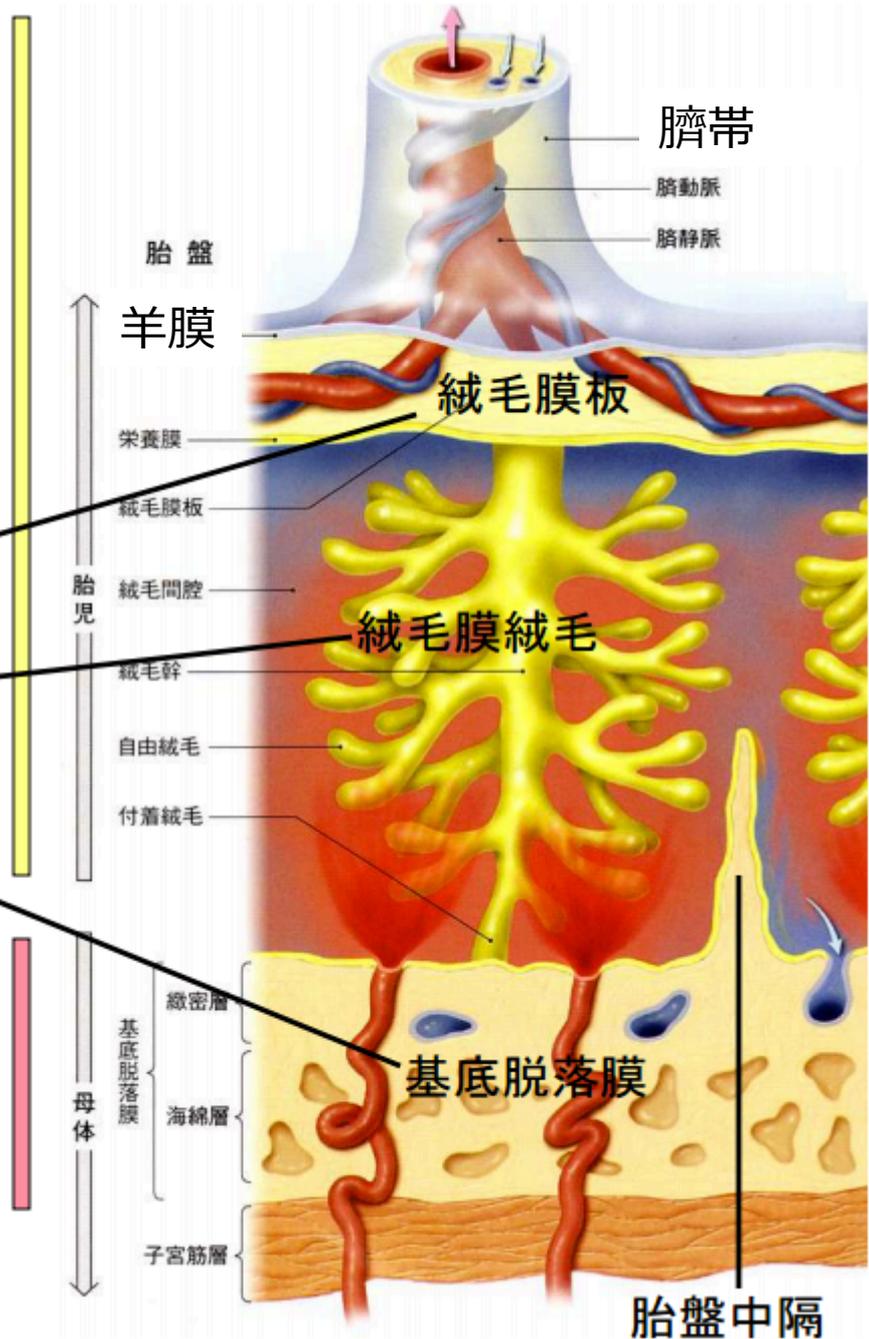
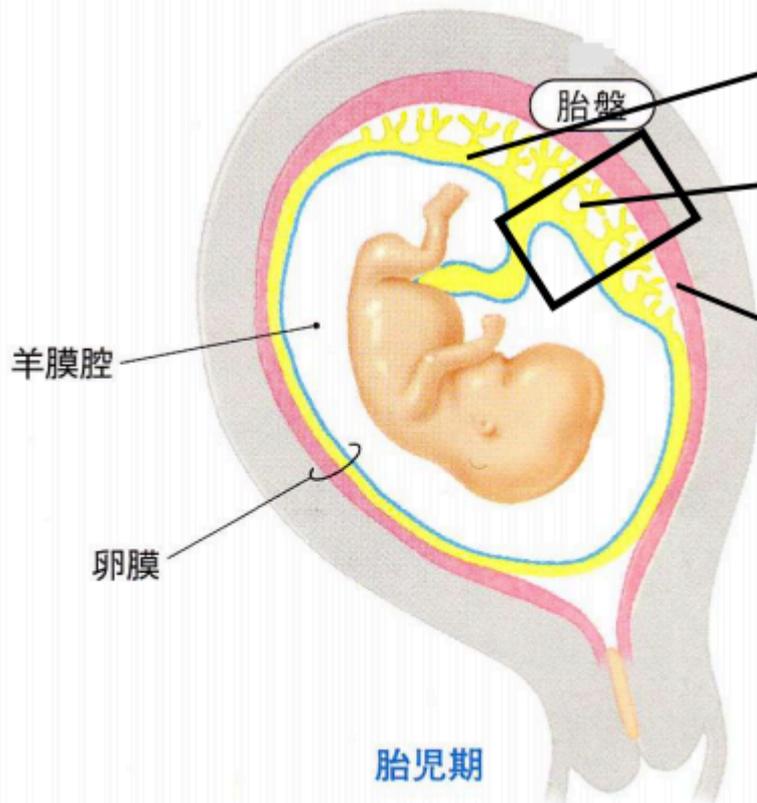


胎盤の大部分は
胎児由来

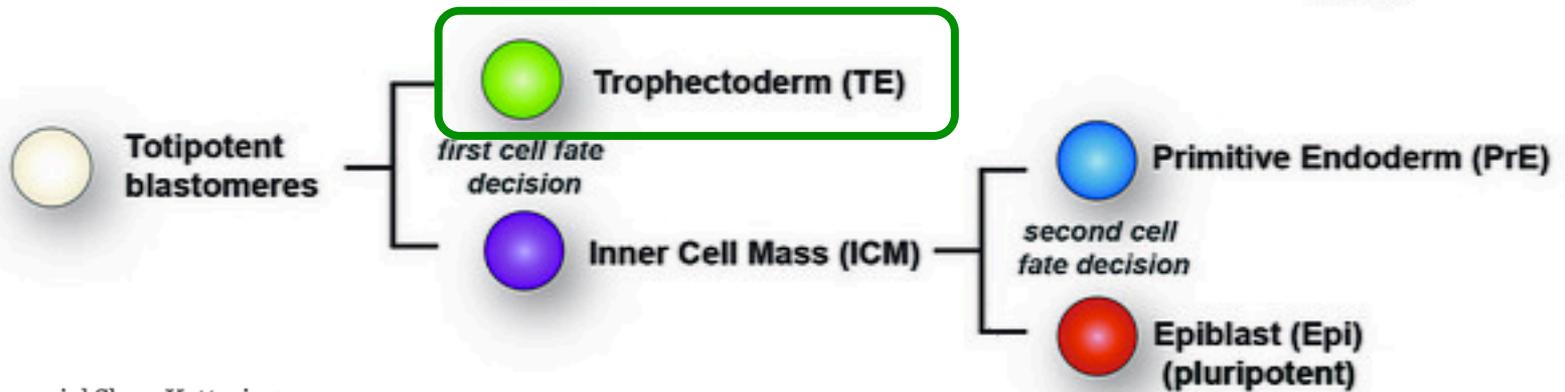
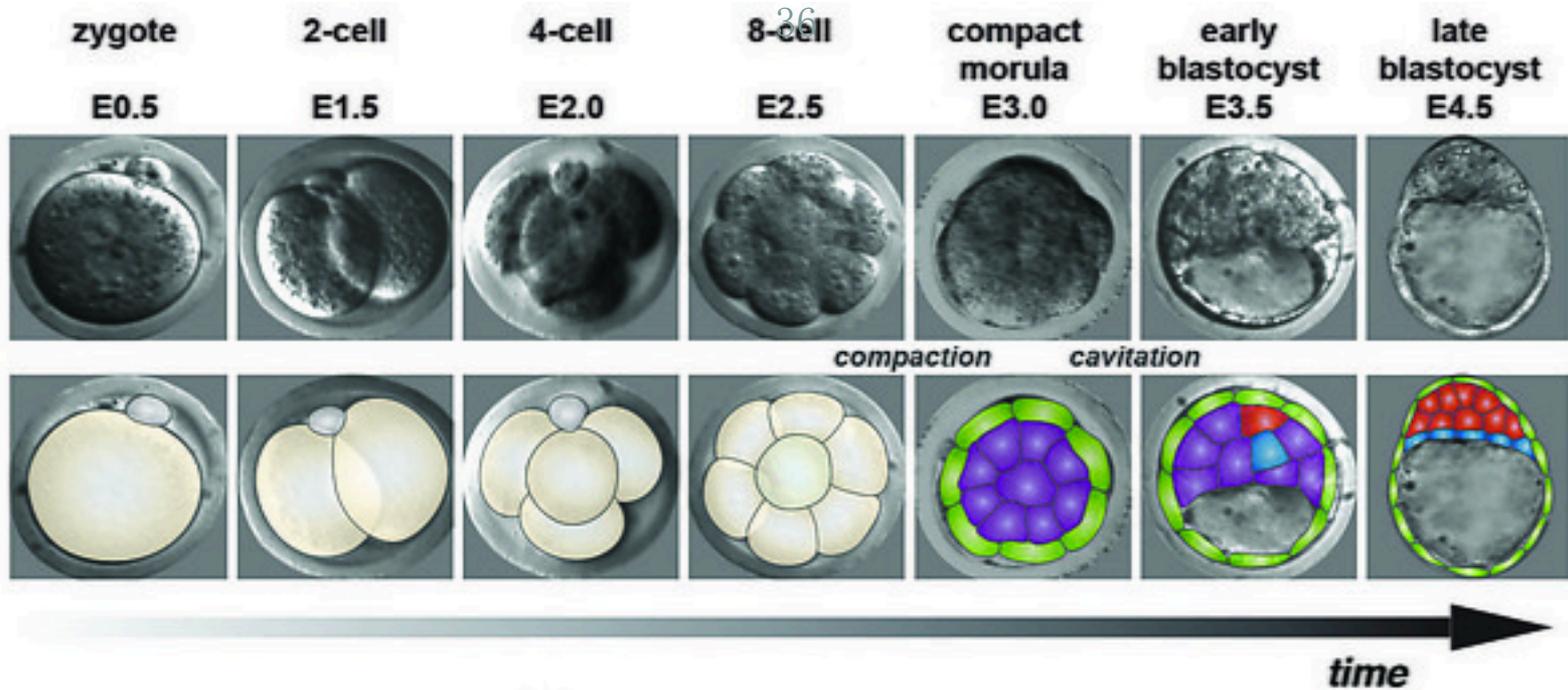
脱落膜は母親由来

胎盤の構造

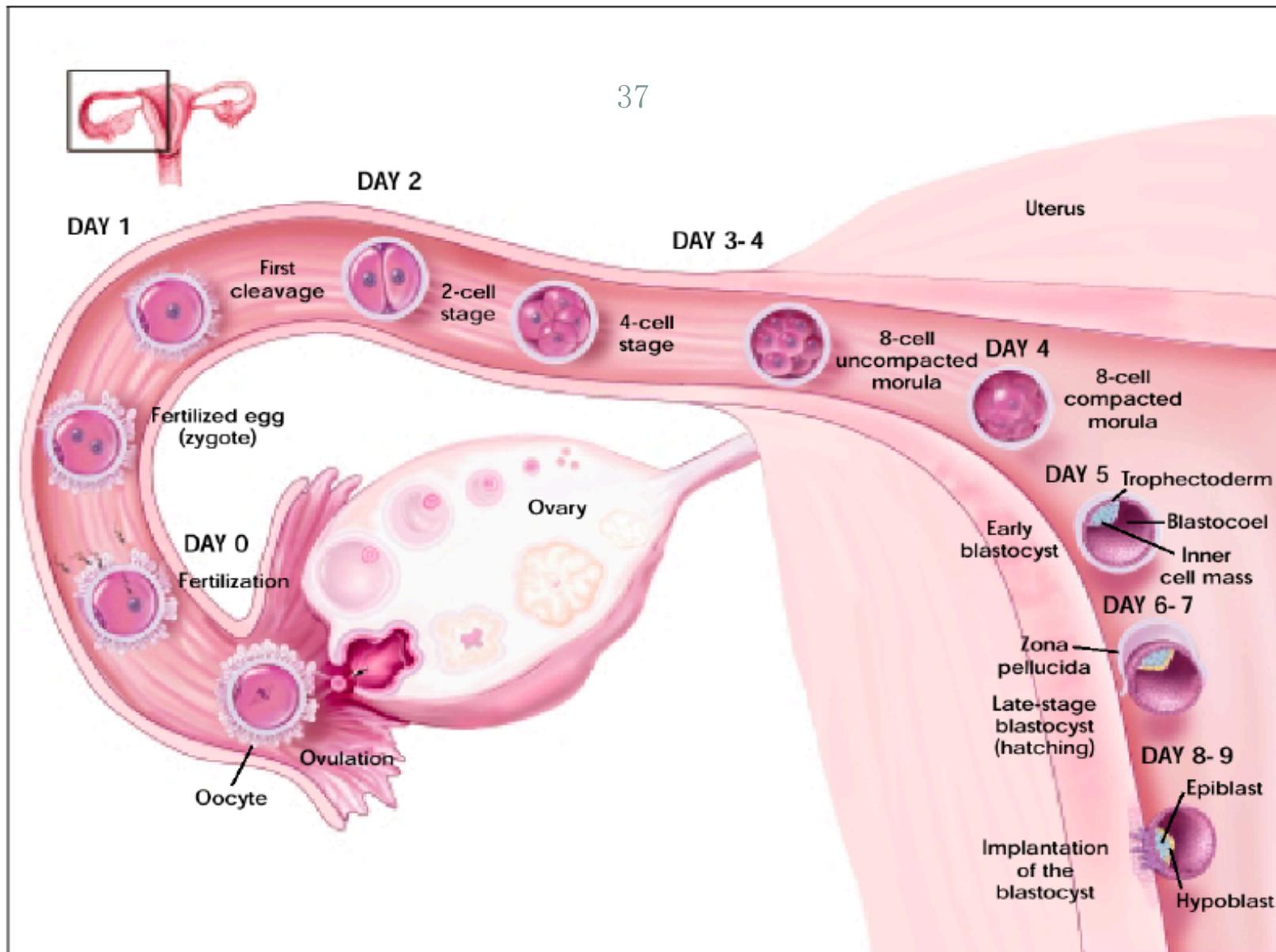
35



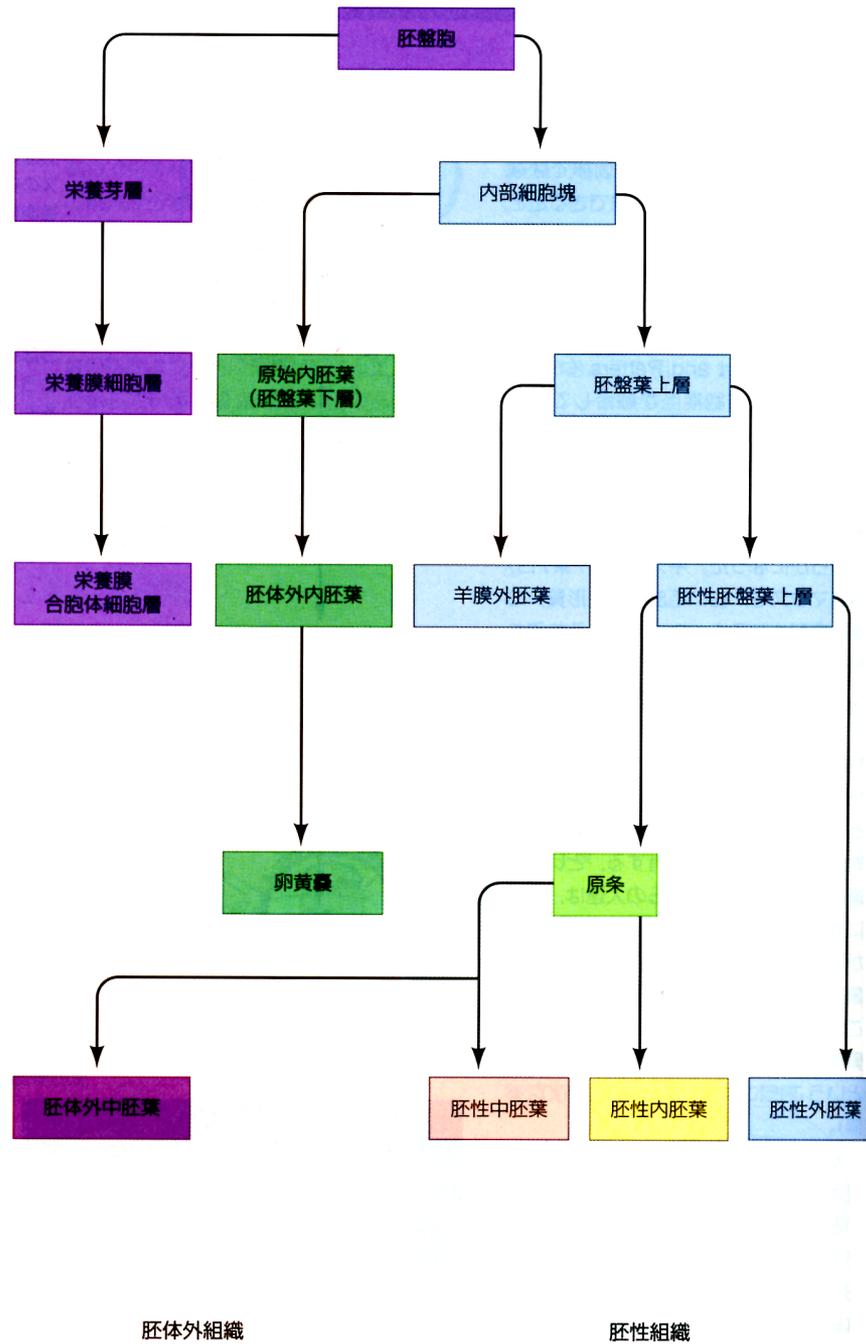
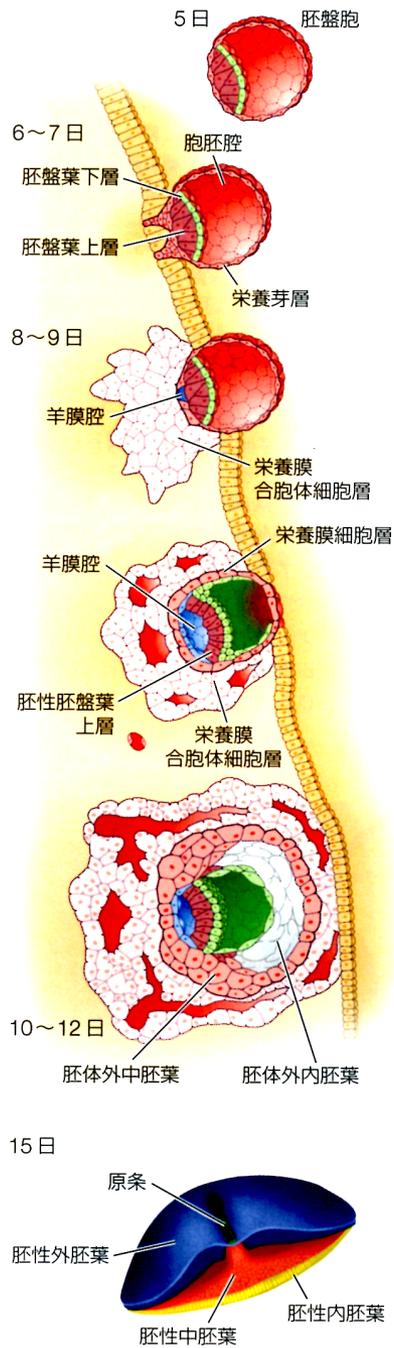
マウスの初期発生



ヒトの受精～着床まで



着床～ 胎盤の形成

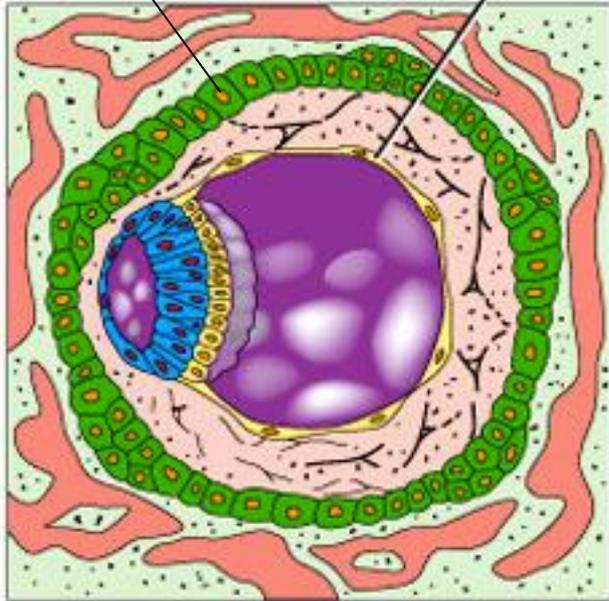


11-13日：胚外中胚葉形成

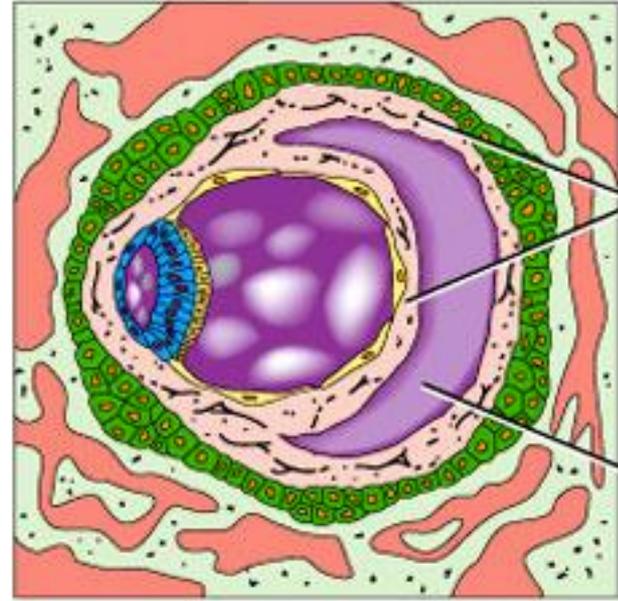
39

栄養膜細胞層

ヒューザー膜



11~12日目

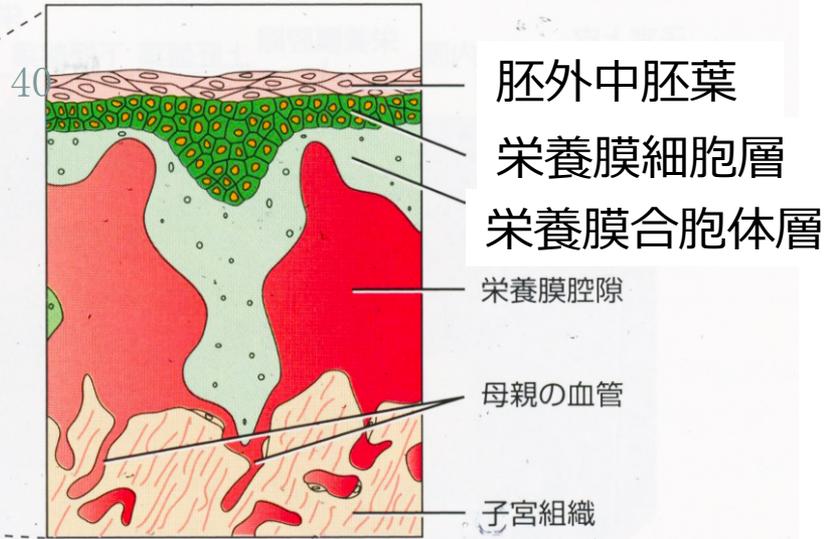
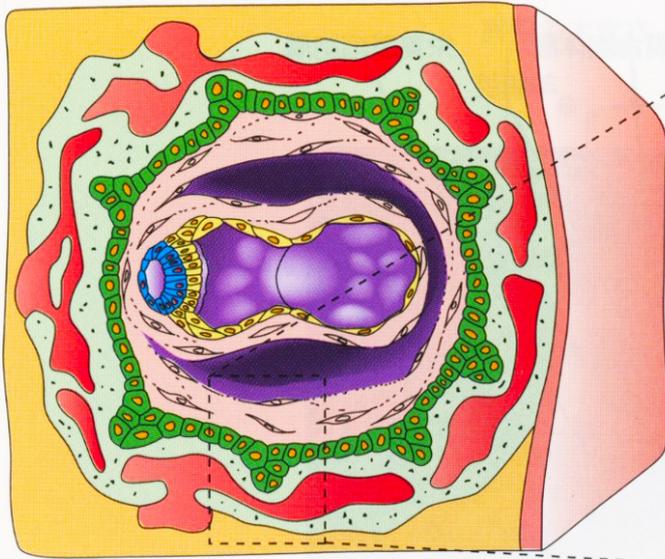


胚外中胚葉

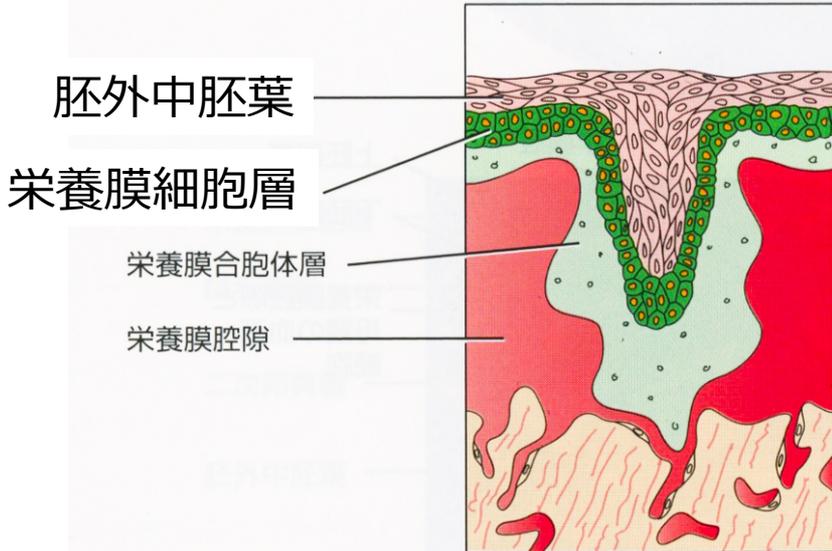
絨毛膜腔

12~13日目

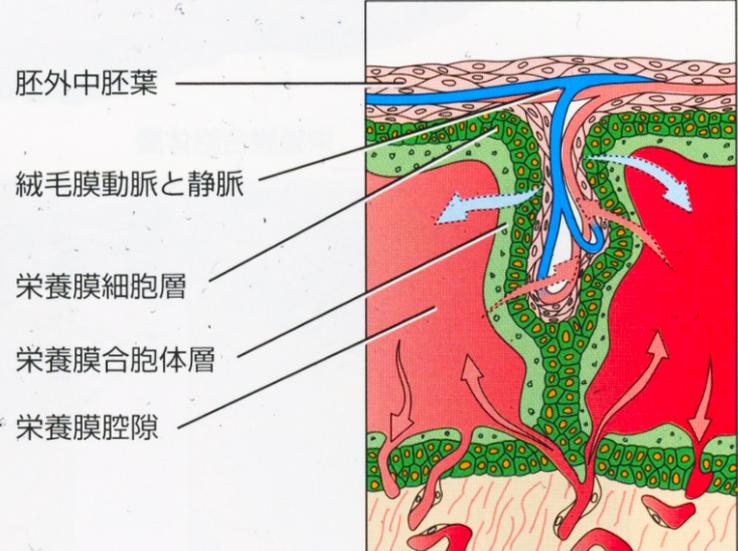
絨毛の形成



A 一次幹絨毛 (11~13日目)

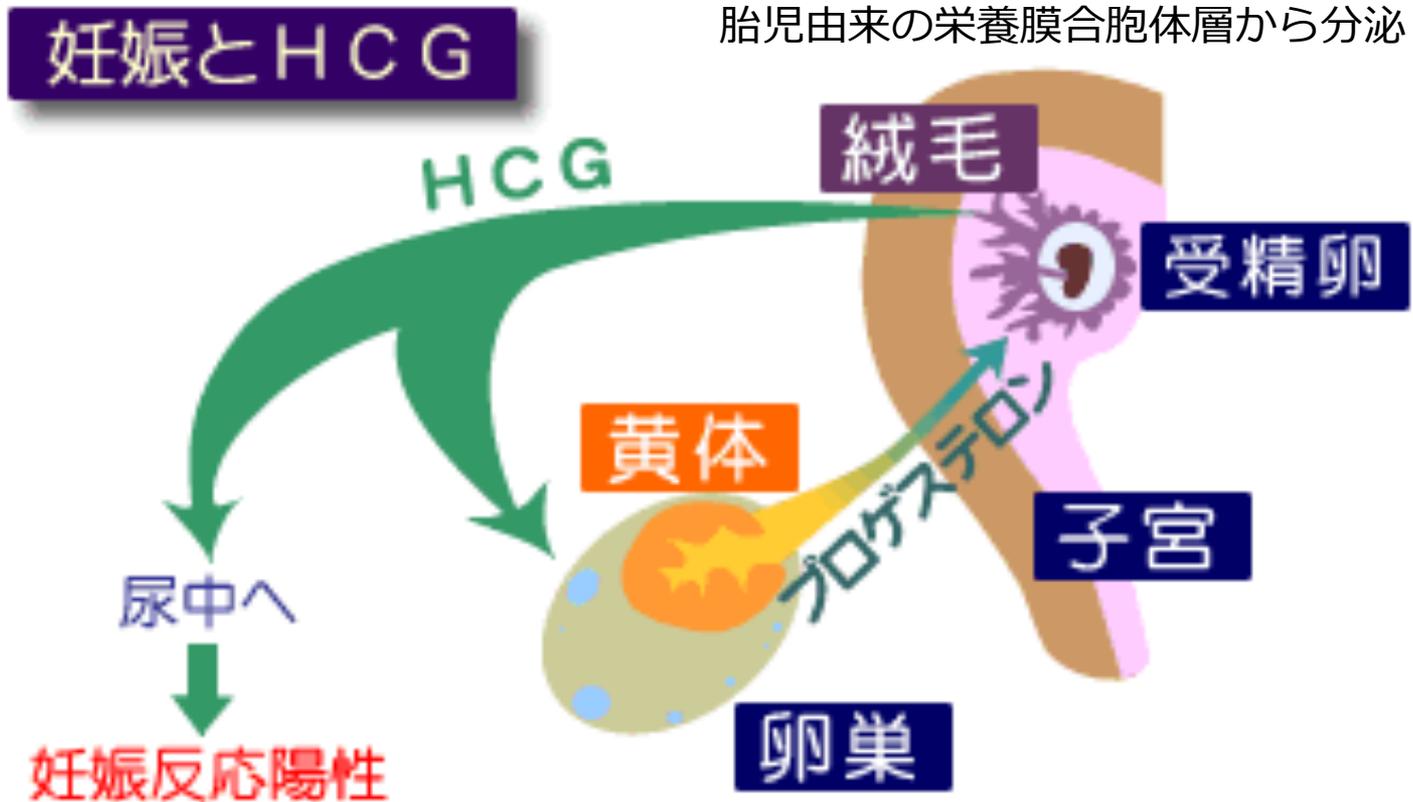


B 二次幹絨毛 (16日目)

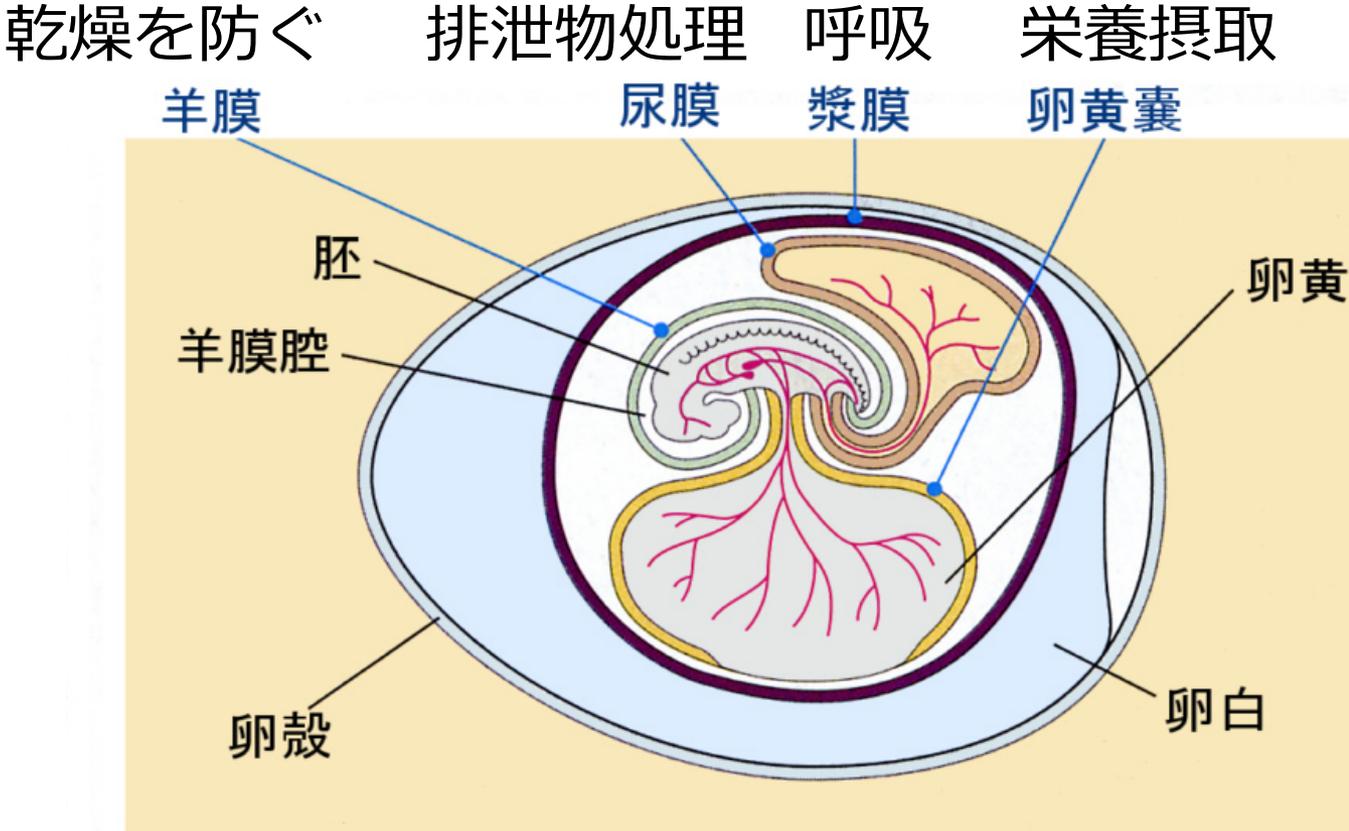


C 三次幹絨毛 (21日目)

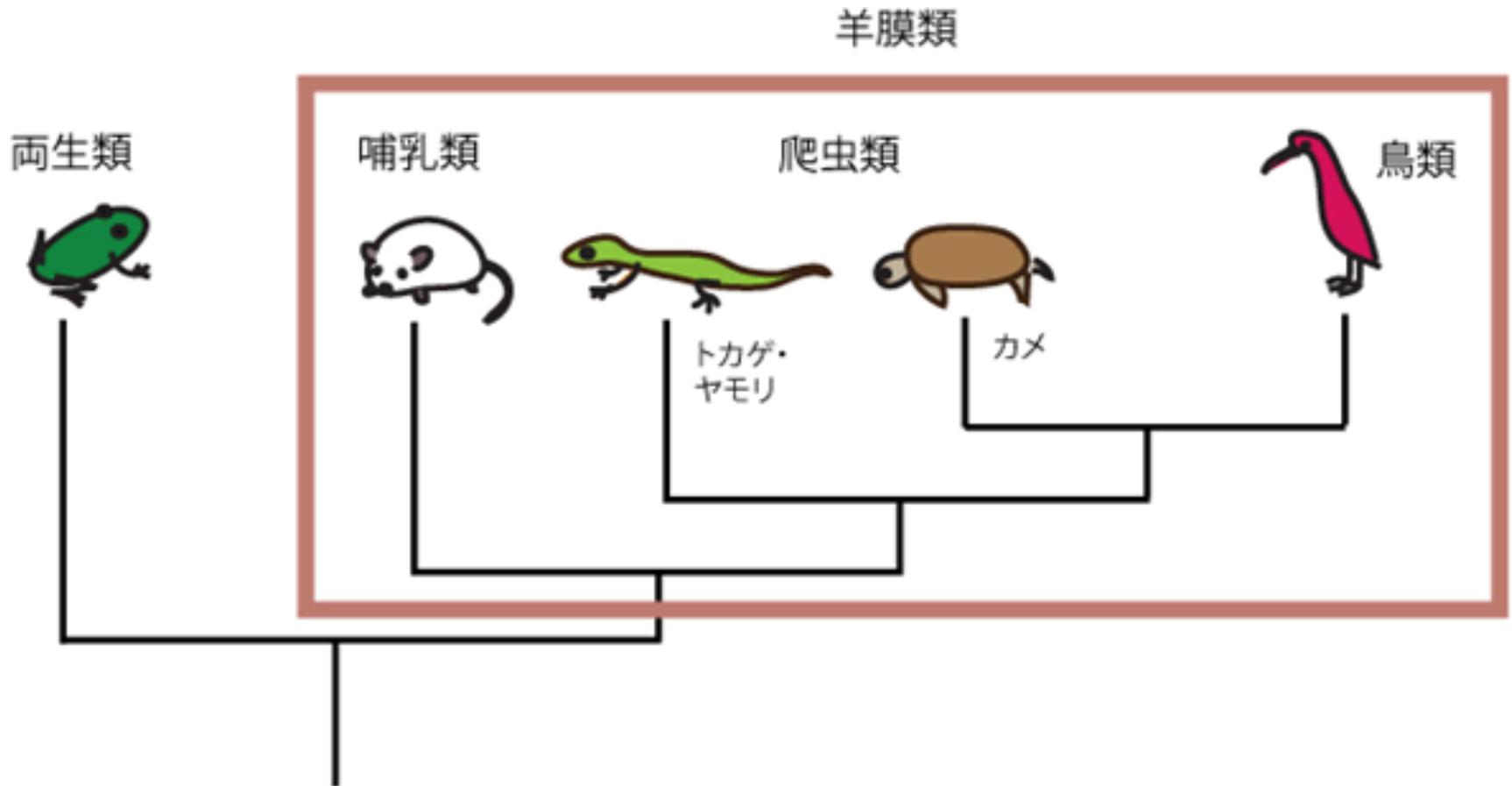
ヒト絨毛性ゴナドトロピンホルモン(hCG)



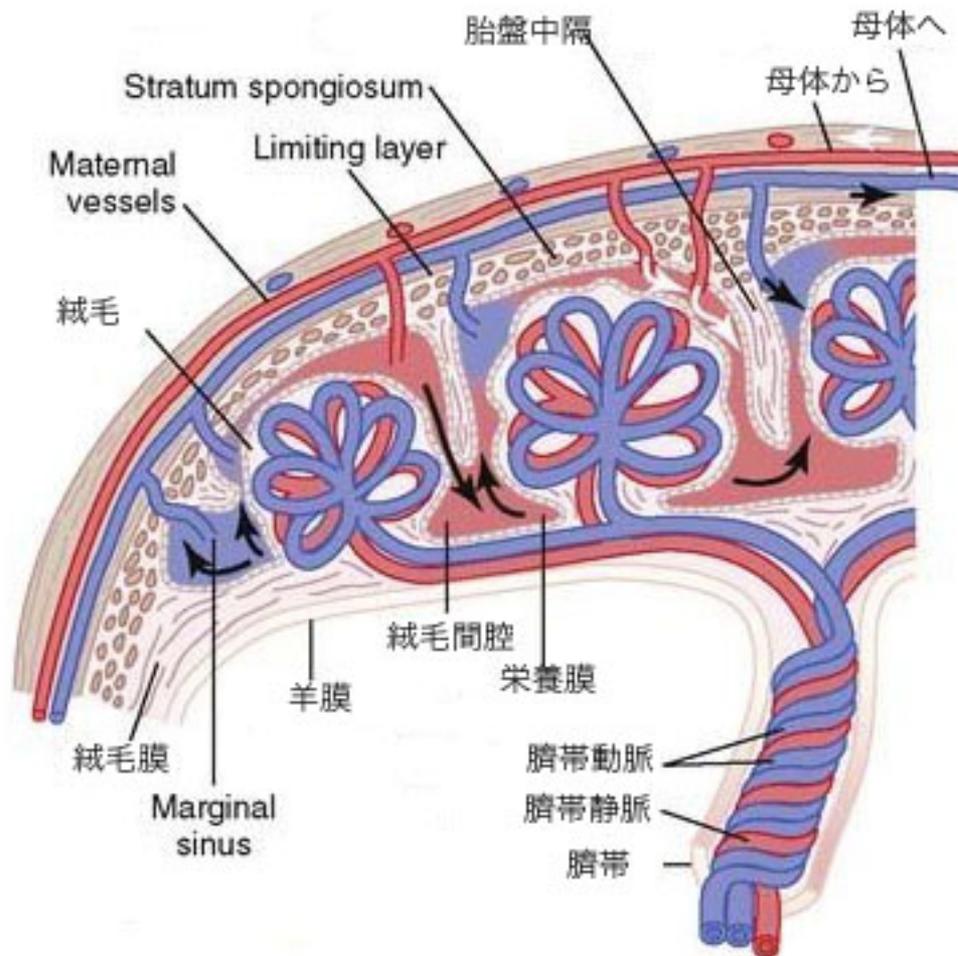
胎児を包む膜：羊膜類では基本的に同じ



羊膜類の進化



胎盤 placenta

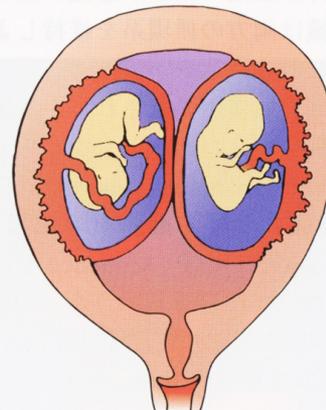
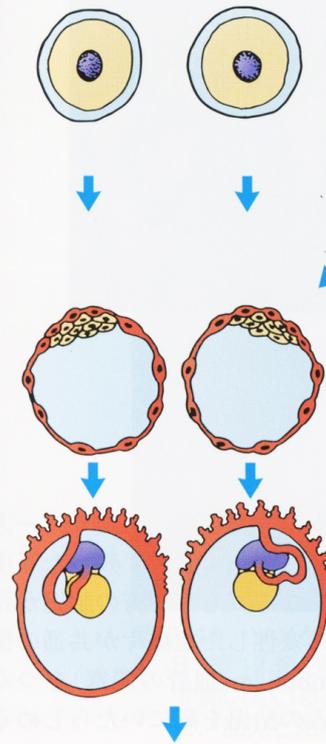


二卵性双生児

一卵性双生児

一卵性双生児

種々のタイプの双生児における胎膜の発生

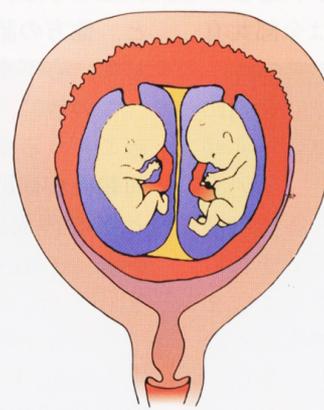
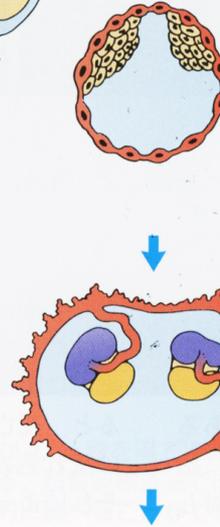


羊膜, 絨毛膜, 胎盤が分離

2細胞期で分裂が起こる。

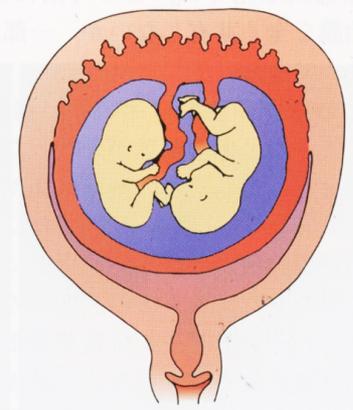
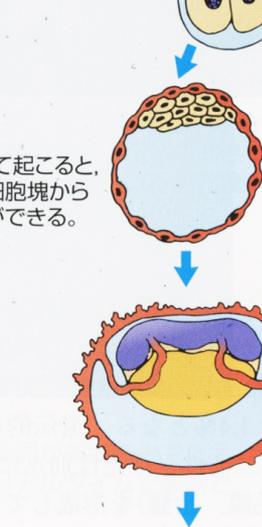
初期胚盤胞で分離が起こると、内部細胞塊が2つできる。

分離が遅れて起こると、1つの内部細胞塊から2つの胚子ができる。



羊膜は分離, 絨毛膜と胎盤は共通

初期胚盤胞で分離が起こると、内部細胞塊が2つできる。



羊膜, 絨毛膜, 胎盤が共通

胎盤の生物多様性

